

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506338

(P2005-506338A)

(43) 公表日 平成17年3月3日(2005.3.3)

(51) Int.CI.⁷

C07D 211/60
A61K 31/4196
A61K 31/495
A61K 31/496
A61K 38/00

F 1

C07D 211/60
A61K 31/4196
A61K 31/495
A61K 31/496
A61P 1/14

テーマコード(参考)

4C023
4C031
4C033
4C037
4C054

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 192 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-534394 (P2003-534394)
(86) (22) 出願日 平成14年10月9日 (2002.10.9)
(85) 翻訳文提出日 平成16年4月8日 (2004.4.8)
(86) 國際出願番号 PCT/US2002/032282
(87) 國際公開番号 WO2003/031410
(87) 國際公開日 平成15年4月17日 (2003.4.17)
(31) 優先権主張番号 60/328,295
(32) 優先日 平成13年10月9日 (2001.10.9)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/366,745
(32) 優先日 平成14年3月22日 (2002.3.22)
(33) 優先権主張国 米国(US)

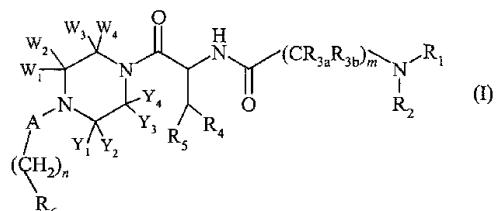
(71) 出願人 500389793
ニューロクライン バイオサイエンシーズ
, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
21-1102, サンディエゴ, サ
イエンス センター ドライブ 1055
5
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メラノコルチンレセプターのリガンドならびに関連の配合物および方法

(57) 【要約】

メラノコルチンレセプターリガンドとして機能し、メラノコルチンレセプターに基づく障害の治療に利用でき、摂食障害、悪液質、肥満、糖尿病、代謝性障害、炎症、痛み、皮膚障害、皮膚および毛髪着色、男性および女性の性機能障害、勃起障害、乾燥眼、アクネおよび/またはクッシング病を含む障害あるいは疾病の治療に使用され得る化合物。この化合物は、構造(I)を有し、その立体異性体、プロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩を含む。構造(I)において、A、m、n R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、R₆、W₁、W₂、W₃、W₄、Y₁、Y₂、Y₃およびY₄は本明細書中に定義されている。構造(I)の化合物を含む薬学的組成物ならびにその使用に関する方法も開示される。

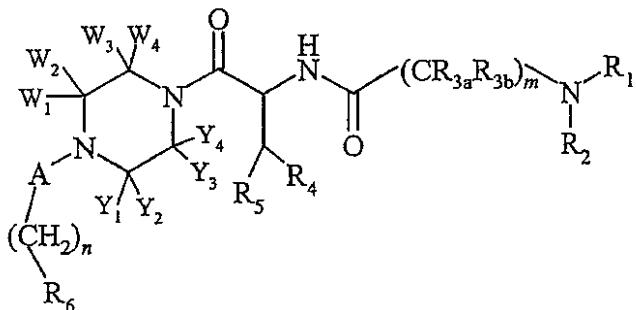


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の構造：

【化 1】



10

を有する化合物、または該化合物の立体異性体、プロドラッグまたは薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

n は 0、1、2 または 3 であり；

m は 1、2、3 または 4 であり；

A は、R₇ で必要に応じて置換されたアルカンジイルであり；

R₁ および R₂ は同一であるかまたは異なり、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、もしくは置換複素環アルキル、または - C(=O)R₁₀ であるか；

あるいは、R₁ および R₂ は、これらに結合する窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成し；

R_{3a} および R_{3b} は、同一であるかまたは異なり、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキルであるか；

あるいは、R_{3a} および R_{3b} は、これらに結合する炭素原子と共に同素環、置換同素環、複素環または置換複素環を形成するか；

あるいは、R_{3a} およびこれに結合する炭素原子は、R₁ および R₂ の一方または両方およびこれらに結合する窒素と共に、複素環または置換複素環を形成し；

R₄ は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；

R₅ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、複素環または置換複素環であり；

R₆ はシアノ、ニトロ、複素環、置換複素環、-NR₈R₉、-C(=O)NR₈R₉、-C(=O)OR₈、-OC(=O)OR₈、-OC(=O)R₈、-OC(=O)NR₈R₉、-NR₈C(=O)OR₈、-NR₈C(=O)R₁₀、-NR₈C(=O)NR₈R₉、-NR₈S(=O)_pR₁₁、-S(=O)_pR₁₁、-S(=O)_pNR₈R₉、-NR₈S(=O)_pNR₈R₉、または-OR₁₂ であり；

40

R₇ は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、置換複素環アルキル、シアノ、ニトロ、-NR₈R₉、-C(=O)NR₈R₉、-C(=O)OR₈、-NR₈C(=O)R₁₀、-NR₈C(=O)NR₈R₉、-NR₈S(=O)_pR₁₁、-S(=O)_pR₁₁、-NR₈S(=O)_pNR₈R₉、または-OR₁₂ であり；

R₈ および R₉ は同一であるかまたは異なり、それぞれにおいて、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキルであり；

R₁₀、R₁₁ および R₁₂ は同一であるかまたは異なり、それぞれにおいて、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリー

50

ルアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキルであり；

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は同一であるかまたは異なり、それぞれにおいて、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、置換複素環アルキル、シアノ、ニトロ、-NR₈R₉、-C(=O)NR₈R₉、-C(=O)OR₁₀、-NR₈C(=O)R₁₀、-NR₈C(=O)NR₈R₉、-NR₈S(=O)pR₁₁、-S(=O)pR₁₁、-NR₈S(=O)pNR₈R₉ または -OR₁₂ であるか；

あるいは W_1 、 W_2 、 W_3 または W_4 のいずれか 1 つおよびこれに結合する炭素は、 Y_1 10 、 Y_2 、 Y_3 または Y_4 のいずれか 1 つおよびこれに結合する炭素と共に、架橋複素環あるいは置換複素環を形成し；そして

p はそれぞれにおいて、0、1 または 2 である、化合物。

【請求項 2】

A が環状アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A がシクロヘキシリルまたはシクロヘプチルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が低級アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 および R_2 が同一であるかまたは異なり、独立して、水素または低級アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_{3a} および R_{3b} が同一であるかまたは異なり、独立して、水素または低級アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_{3a} およびこれに結合する炭素原子と、 R_1 およびこれに結合する窒素とが複素環または置換複素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_4 が置換アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_5 が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_6 が複素環、置換複素環、-NR₈R₉、-C(=O)NR₈R₉、-C(=O)OR₈、-OC(=O)OR₈、-OC(=O)R₈、-OC(=O)NR₈R₉、-NR₈C(=O)OR₈、-NR₈C(=O)R₁₀、-NR₈C(=O)NR₈R₉、-NR₈S(=O)pR₁₁、-S(=O)pR₁₁、-S(=O)pNR₈R₉、-NR₈S(=O)pNR₈R₉ または -OR₁₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_6 がテトラゾリル、トリアゾリル、-C(=O)OR₈、-NR₈C(=O)R₁₀、-C(=O)NR₈R₉ または -NR₈S(=O)pR₁₁ である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、請求項 1 に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 14】

メラノコルチンレセプターの活性に関連する障害を変化させる方法であって、該方法が、該方法を必要とする患者に請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与する工程を包含する、

方法。

【請求項 1 5】

前記メラノコルチンレセプターがメラノコルチン3レセプターである、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記メラノコルチンレセプターがメラノコルチン4レセプターである、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記化合物が前記メラノコルチンレセプターのアンタゴニストである、請求項14に記載の方法。

10

【請求項 1 8】

前記化合物が前記メラノコルチンレセプターのアンタゴニストである、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記障害が摂食障害である、請求項14に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記摂食障害が悪液質である、請求項19に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記障害が性機能障害である、請求項14に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記性機能障害が勃起障害である、請求項21に記載の方法。

20

【請求項 2 3】

前記障害が皮膚障害である、請求項14に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記障害が慢性疼痛である、請求項14に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記障害が不安症または抑うつ症である、請求項14に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記障害が肥満症である、請求項14に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は一般的にメラノコルチンレセプターのリガンド、ならびにメラノコルチンレセプターの活性を変化させるためにこのようなリガンドを使用する配合物および方法を対象としている。

【0002】

(従来技術の説明)

メラノコルチン(MC)レセプターは、G蛋白共役レセプターのファミリーのメンバーである。最近、種々の組織において5種類のMCレセプター(すなわち、MC1-R、MC2-R、MC3-R、MC4-RおよびMC5-R)が同定され、これらのレセプターが多くの生理学的過程を媒介することが明らかにされている。ペプチドおよび低分子などのリガンドは、これらのレセプターのアゴニストまたはアンタゴニストとして作用することが示されている。

【0003】

生理学的過程における特異的MCレセプターの役割については、これらの発見およびクローニングがなされて以来、精力的な研究の対象となってきた。これらのレセプターは、種々の組織において発現されている。そのような組織としては、メラニン形成細胞、副腎皮質、脳、腸、胎盤、骨格筋、肺、脾臓、胸腺、骨髄、下垂体、生殖腺および脂肪組織が挙

40

50

げられる。MC レセプターの想定上の役割が、メラニン形成細胞において、また、学習、注意、記憶に対する刺激作用、運動への作用、性的行動の改善、神経再生の刺激、抗炎症性および解熱性作用、ならびに摂食および体重の調節において、明らかにされている。

【 0 0 0 4 】

プロオピオメラノコルチン (POMC) 遺伝子産物をプロセシングして多くの生理活性ペプチドが生成されており、これらのペプチドは、下垂体、および脳の2つの部位、すなわち、視床下部弓状核および脳幹孤束核において発現されている。これらのペプチドは、様々な生物活性を誘発する。メラニン細胞刺激ホルモン (-MSH) および副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の2つのPOMCペプチドは、下垂体においてそれぞれメラニン形成細胞および副腎皮質の機能を制御している。

10

【 0 0 0 5 】

クローニング研究によってPOMCペプチドに応答する5種類のメラノコルチン (MC) レセプターのファミリーが明らかにされている (リーセント・プログレス・イン・ホルモン・リサーチ (Rec. Prog. Hor. Res.) 51 : p 287 - 318, 1996年に概説されている)。このファミリーのレセプターはそれぞれ、POMCペプチドである -MSH、 -MSH および ACTH、ならびに2種のペプチドアンタゴニストに対する特定の応答が薬理学的に異なっている。前記5種類のレセプターのうち、MC4-R は -MSH に対する親和性が最も高い。MC4-R は、天然のメラノコルチンアンタゴニストであるアグーチ (ネイチャー (Nature) 371 : p 799 - 802, 1994年) およびアグーチ関連蛋白 (AgRP) (バイオケミストリー・バイオフィジックス・リサーチ・コミュニケーション (Biochem. Biophys. Res. Commun.) 237 : p 629 - 631, 1997年) の両方に結合する点でその他のMC レセプターと異なっている。一方、MC1-R はアグーチのみを結合し、MC2-R は AgRP を結合せず、MC3-R は AgRP のみを結合し、MC5-R は AgRP に対し低い親和性結合を示すに過ぎない (モレキュラー・エンドocrinology (Mol. Endocrinology) 13 : p 148 - 155, 1999年)。

20

【 0 0 0 6 】

特異的MC レセプターの発現は、解剖学的部位に制限がある。MC1-R は主としてメラニン形成細胞で発現されるが、MC2-R は副腎皮質細胞で発現される。MC3-R は脳、胎盤、腸で発現され、MC4-R はそのmRNAが -MSH を結合する核に検出され得る脳で主に発現される。MC4-R が副腎皮質、メラニン形成細胞および胎盤組織に見当たらないのは注目に値する。MC3-R およびMC4-R は共に、弓状核および室傍核ニューロンで発現される。MC5-R は脳、脂肪組織、筋肉および外分泌腺で発現される。

30

【 0 0 0 7 】

メラニン細胞刺激ホルモン (-MSH) は、トリデカペプチドであり、その主要な作用 (すなわち、一連のG蛋白共役メラノコルチンレセプターの賦活化) は、色素沈着、皮脂産生、摂食行動等、様々な生理学的応答をもたらす。 -MSH の環化ペプチド誘導体はこれらのレセプターの有効な活性調節物質である。MC4-R アンタゴニスト活性を示すペプチドを飢餓動物に脳室内 (i. c. v.) 注射によって投与すると、摂食量および体重が増加する。さらに、天然に存在するペプチドアンタゴニストのアグーチ関連蛋白 (AgRP) を過剰発現させると摂食および体重に対し同様な効果がもたらされる。MC4-R の低分子アンタゴニストを開発すれば、摂食応答の選択的な増強が得られるであろう。このようなMC4-R アンタゴニストは、食欲を刺激し、代謝速度を低下させるので特別な臨床的可能性を有する。さらに、MC4-R を慢性的に遮断すると、除脂肪体重も体脂肪量も増加するが、除脂肪体重の増加は体脂肪量の増加と無関係である。低分子MC4-R アンタゴニストで経口投与での活性のある形態は、悪液質を症状とする適応症に対して治療ストラテジーを提供する。

40

【 0 0 0 8 】

また、MC レセプターは、ストレス応答性のステロイド産生 (MC2-R) 、体重恒常性

50

の調節 (M C 4 - R) 、ならびに毛髪および皮膚色素沈着の調節 (M C 1 - R) の重要なメディエイタである。M C レセプターは、さらに、インスリンの調節 (M C 4 - R) および外分泌腺機能の調節 (M C 5 - R) の両者を制御するのに用いられる可能性がある (セル (C e l l) 9 1 : p 7 8 9 - 7 9 8、1 9 9 7 年)。特に、後者はアクネ、眼乾燥症候群および眼瞼炎のような障害の治療に使用される可能性がある。また、メラノコルチンペプチドは、抗炎症活性を有すると報告されている。しかし、このような効果の媒介に関するレセプターはまだ明らかにされていない。A C T H のレベル上昇を特徴とするクッシング病および先天性副腎過形成のような内分泌障害は、A C T H レセプター (M C 2 - R) アンタゴニストによる治療が有効となる可能性がある。糖質コルチコイドのレベル上昇を特徴とする抑うつ症もこのアンタゴニストに応答する可能性があるとの証拠もある。
10 同様に、糖質コルチコイドの上昇は、肥満の病因的要素でありうる。合成メラノコルチンレセプターアゴニストは、男性の勃起を誘発することが明らかにされている (ジャーナル・オブ・ウロロジー (J . U r o l .) 1 6 0 : p 3 8 9 - 3 9 3、1 9 9 8 年)。適切な M C レセプターアゴニストであれば、一部の性障害の有効な治療法となる可能性がある。

【 0 0 0 9 】

M C 1 - R は、皮膚色素沈着を変化させる薬剤の開発の理想的なターゲットとなる。M C 1 - R の発現は、このレセプターが黒色メラニン色素の合成を調節しているメラニン形成細胞に限定されている。2つの小規模臨床試験によれば、広域スペクトルのメラノコルチニアゴニストによって色素沈着が誘発され、副作用の少ないことが示されている。この所望の化合物は半減期が短いため局所適用されることになる。用途としては、皮膚癌の予防、U V なしでの日焼け、日焼け止め、およびチロシナーゼ陽性白皮症等の色素沈着障害の治療が挙げられる。
20

【 0 0 1 0 】

脂肪蓄積シグナル伝達および摂食の調節におけるメラノコルチンレセプターの役割については最近の総説がある (ネイチャー (N a t u r e) 4 0 4 : p 6 6 1 - 6 6 9、2 0 0 0 年)。エネルギー恒常性における M C 4 および M C 3 レセプターの個々の役割については、有効かつ特異的な M C 4 および M C 3 アゴニストがないため、直接的な実験的証拠はまだ報告されていない。げっ歯類動物およびサルにおいて、環状側鎖ラクタム修飾ペプチド M T - I I 等の合成非選択的 M C 3 - R および M C 4 - R アゴニストを中枢内投与すると、摂食が抑制され、また、エネルギー消費が刺激されて脂肪蓄積が低下する (エンドクリノロジー (E n d o c r i n o l o g y) 1 4 2 : p 2 5 8 6 - 2 5 9 2、2 0 0 1 年)。逆に、M C 4 レセプターに選択的なペプチドアンタゴニストでは、摂食が刺激され、体重が増加することから、アゴニストによる摂食抑制の主な効果は、主として M C 4 - R レセプター活性によって媒介されることが示唆されている (ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (E u r o p e a n J . P h a r m a c o l .) 4 0 5 : p 2 5 - 3 2、2 0 0 0 年)。また、選択的な低分子 M C 4 - R アンタゴニストでは、悪液質の動物モデルで摂食が刺激される。
30

【 0 0 1 1 】

M C 4 - R レセプターを欠損する遺伝子修飾動物は、過食でありかつ肥満である (セル (C e l l) 、8 8 : p 1 3 1 - 1 4 1、1 9 9 7 年)。メラノコルチン 4 レセプターを欠損するヒトでは、著しい過食がみられ、正常な同胞と比べて体重が増加する (ネイチャー・ジェネティクス (N a t u r e G e n e t .) 2 0 : 1 1 1 - 1 1 4、1 9 9 8 年)。さらに、機能的な M C - 3 レセプターを欠損するマウスを用いた研究では、このレセプターをアゴニストによって賦活してもエネルギー恒常性、摂食効率、代謝および体重のコントロールにおいて役割を果たし得ることが示唆されている [エンドクリノロジー (E n d o c r i n o l o g y) 1 4 1 : 3 5 1 8 - 3 5 2 1、2 0 0 0 年]。従って、M C 4 - R および M C 3 - R アゴニストは、肥満のコントロールおよび糖尿病等の関連障害の治療に有用となる可能性がある。
40

【 0 0 1 2 】

M C レセプターに対するアゴニストおよびアンタゴニストについては、それらの生物学的役割が重要であるため、多くのものが提案されている。例えば、米国特許第6,054,556号は、M C 1、M C 3、M C 4 およびM C 5 レセプターのアンタゴニストとして作用する環状ヘプタペプチドのファミリーを対象とし、米国特許第6,127,381号は、サイトカインにより調節される生理過程および病理をコントロールするM C レセプターに作用するイソキノリン化合物を対象とし、公開されたPCT出願第WO00/74679号は、M C 4 - R の選択的アゴニストとして働く置換ピペリジン化合物を対象としている。公開されたPCT出願第WO01/05401号は、M C 3 - R に特異的なアゴニストである低分子ペプチドを対象としている。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

従って、この分野では特筆すべき進歩が遂げられているが、それでもなお、当該分野ではM C レセプターのリガンド、より具体的にはこのようなレセプターに対する、特に低分子のアゴニストおよび/またはアンタゴニストが必要とされている。また、これらのリガンドを含有する薬学的組成物、およびM C レセプター関連の症状を治療するためのこれらの使用方法も必要とされている。本発明は、これらのニーズを満たすものであり、また、他の関連の利点を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

20

(発明の要旨)

簡単に言えば、本発明は、メラノコルチン(M C) レセプターリガンドとして機能する化合物を対象としている。これに関連して、「リガンド」という用語は、1種以上のM C レセプターと結合し、または複合体を形成する分子を意味する。また、本発明は、薬学的に受容可能な1種以上のキャリアと共に1種以上のM C レセプターリガンドを含有する配合物、およびM C レセプター関連の症状あるいは障害を治療する方法を対象としている。

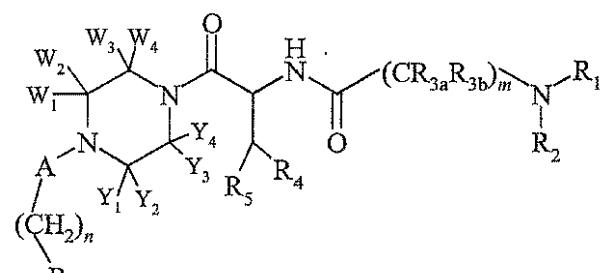
【0015】

1つの実施形態では、本発明は、下記構造(I)：

【0016】

【化2】

30



(I)

40

【0017】

(但し、A、m、n、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R₄、R₅、R₆、W₁、W₂、W₃、W₄、Y₁、Y₂、Y₃ および Y₄ は明細書中に定義した通りである) を有する M C レセプターリガンドおよびその立体異性体、プロドラッグならびに薬学的に受容可能な塩を対象としている。

【0018】

本発明のM C レセプターリガンドは、広範囲の治療用途に対して有用であり、摂食障害、肥満、炎症、痛み、慢性疼痛、皮膚障害、皮膚および毛髪の着色、性機能障害、眼乾燥症、アクネ、不安症、抑うつ症、および/またはクッシング病を含む(但し、これらに限定されるものではない)障害または疾病の治療に用いることができる。このような障害また

50

は疾病を治療する代表的な方法としては、これを必要とする動物（ここでは、ヒトを含めて「患者」とも言う）に対し、本発明のリガンドの有効量を、好ましくは薬学的組成物の形態で投与することを包含する。本リガンドは、アンタゴニストでもアゴニストでもよく、あるいは特定のメラノコルチンレセプターを賦活すると同時に別のメラノコルチンレセプターを機能的に遮断してもよい。従って、別の実施形態では、薬学的に受容可能なキャリアと共に本発明の1種以上のリガンドを含有する薬学的組成物を開示する。

【0019】

一実施形態では、本発明のMCレセプターリガンドは、1種以上のMCレセプターに対するアゴニストであり、メラノコルチンレセプターアゴニストが有効な医学的症状に有用である。例えば、本発明の化合物はMC4-Rに特異的なアゴニストとして、あるいはMC3-Rに特異的なアゴニストとして利用することができる。あるいは、このアゴニストには、MC3およびMC4レセプターに対する混合された活性を有し得、これらのレセプターのうちの1つのアンタゴニストとして機能し得る。これに関連して、本発明の化合物は、肥満、勃起および/または性障害、あるいは真性糖尿病の治療に用いることができる。

【0020】

別の実施形態では、本発明の化合物は、MC3-RまたはMC4-Rレセプターのいずれか一方に対するアンタゴニストとして役立たせることができる。このようなアンタゴニストには、特に癌に伴う悪液質あるいは消耗病、エイズ、成長障害症候群、および加齢・老化に伴う病気の処置において、有用な治療効果がある。さらに具体的な実施形態として、これらの化合物は、癌に伴う悪液質あるいは消耗病、エイズ、成長障害症候群、および加齢・老化に伴う病気の治療用のMC4-Rアンタゴニストである。

【0021】

本発明のこれらおよび他の局面は、以下の詳細な説明ならびに添付図を参照すれば明らかとなる。そのために、特許その他の文献を本明細書中に引用して本発明の種々の局面をさらに詳細に説明している。これらの各文献は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

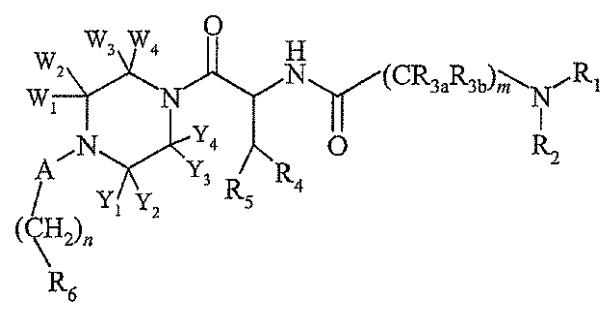
【0022】

(発明の詳細な説明)

上述のように、一実施形態において本発明は、一般的に次の構造(I)：

【0023】

【化3】



(I)

【0024】

を有する化合物、あるいはその立体異性体、プロドラッグまたは薬学的に受容可能な塩を対象としている。

【0025】

この場合、

nは0、1、2または3であり；

mは1、2、3または4であり；

Aは必要に応じてR₇で置換したアルカンジイルであり；

R₁およびR₂は同一または異なり、そして独立して、水素、アルキル、置換アルキル、

10

20

30

40

50

アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキル、あるいは $-C(=O)R_{10}$ であり；または、 R_1 および R_2 は、これらに結合する窒素原子と共に複素環あるいは置換複素環を形成し；

R_{3a} および R_{3b} は、同一または異なり、そして独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキルであり；

または、 R_{3a} および R_{3b} は、これらに結合する炭素原子と共に同素環、置換同素環、複素環あるいは置換複素環を形成し；

または、 R_{3a} および R_{3b} に結合する炭素原子は、 R_1 および R_2 の一方または両方ま 10
らびに R_1 、 R_2 に結合する窒素と共に、複素環あるいは置換複素環を形成し；

R_4 はアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；

R_5 は水素、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、複素環または置換複素環であり；

R_6 はシアノ、ニトロ、複素環、置換複素環、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、
 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-OC(=O)NR_8R_9$ 、
 $-NR_8C(=O)OR_8$ 、 $-NR_8C(=O)R_{10}$ 、 $-NR_8C(=O)NR_8R_9$ 、
 $-NR_8S(=O)_pR_{11}$ 、 $-S(=O)_pR_{11}$ 、 $-S(=O)_pNR_8R_9$ 、
 $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$ または $-OR_{12}$ であり；

R_7 はアルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリ 20
ールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-NR_8C(=O)R_{10}$ 、
 $-NR_8C(=O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8S(=O)_pR_{11}$ 、 $-S(=O)_pR_{11}$ 、
 $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$ または $-OR_{12}$ であり；

R_8 および R_9 は同一または異なり、そして各場合において独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキルであり；

R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は同一または異なり、そして各場合において独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキルであり；

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は同一または異なり、そして各場合において独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリ 30
ールアルキル、置換アリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、または置換複素環アルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)OR_{10}$ 、
 $-NR_8C(=O)R_{10}$ 、 $-NR_8C(=O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8S(=O)_pR_{11}$ 、
 $-S(=O)_pR_{11}$ 、 $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$ または $-OR_{12}$ であり；

W_1 、 W_2 、 W_3 または W_4 のいずれか1つおよびこれに結合する炭素は、 Y_1 、 Y_2 、
 Y_3 または Y_4 のいずれか1つおよびこれに結合する炭素と共に、架橋複素環あるいは置 40
換複素環を形成し；および

p は各場合において0、1または2である。

【0026】

本明細書中において使用される場合、上記用語は以下の意味を有する：

「アルキル」は1乃至10個の炭素原子を含む直鎖または分枝、非環状または環状、不飽和または飽和脂肪族炭化水素を意味し、用語「低級アルキル」はアルキルと同じ意味を有するが1乃至6個の炭素原子を含む。代表的な飽和直鎖アルキルには、メチル、エチル、 n -ブロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシリなどがあり、代表的な飽和分枝アルキルには、イソブロピル、第二ブチル、イソブチル、第三ブチル、イソペンチルなどがある。代表的な飽和環状アルキルには、シクロブロピル、シクロブチル、シクロペンチ 50

ル、シクロヘキシル、-CH₂シクロヘキシルなどがあり、代表的な不飽和環状アルキルには、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、-CH₂シクロヘキセニルなどがある。本明細書中において、環状アルキルのことを「同素環」とも言い、同素環がベンゼン環と縮合した二環式環を含む。不飽和アルキルは、隣接する炭素原子間に少なくとも1つの二重または三重結合を有する（それぞれ「アルケニル」または「アルキニル」と称する）。代表的な直鎖および分枝アルケニルには、エチレニル、プロピレニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニルなどがあり、代表的な直鎖および分枝アルキニルには、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニルなどがある。

10

【0027】

「アルカンジイル」とは、同一炭素原子または異なる炭素原子から2個の水素原子が除去された二価アルキルを意味し、例えば、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-シクロペンタン-、-シクロヘキサン-、-シクロヘプタン-などがある。

【0028】

「アリール」とは、フェニルまたはナフチルのような芳香族炭素環部分を意味する。

【0029】

「アリールアルキル」とは、少なくとも1つのアルキル水素原子をアリール部分で置換したアルキルを意味し、例えば、ベンジル（すなわち、-CH₂フェニル）、-(CH₂)₂フェニル、-(CH₂)₃フェニル、-CH(フェニル)₂などがある。

20

【0030】

「ヘテロアリール」とは、5乃至10員であり、窒素、酸素および硫黄から選択された少なくとも1つの異種原子を有し、そして少なくとも1つの炭素原子を含有する芳香族複素環を意味し、単環式環系および二環式環系を含む。代表的なヘテロアリールには、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピロリル、インドリル、イソイントドリル、アザイントドリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、チアジアゾリル、インダゾリルおよびキナゾリニルがある。

30

【0031】

「ヘテロアリールアルキル」とは、少なくとも1つのアルキル水素原子をヘテロアリール部分で置換したアルキルを意味し、例えば、-CH₂ピリジニル、-CH₂ピリミジニルなどがある。

40

【0032】

「複素環」（本明細書では「複素環式環」とも称する）とは、飽和、不飽和または芳香族であり、窒素、酸素および硫黄から独立に選択された1乃至4個の異種原子を含む4乃至7員单環式または7乃至10員二環式の複素環を意味し、窒素および硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてもよく、窒素異種原子は、必要に応じて四級化されていてもよい。また、この複素環は、上記の複素環のいずれかにベンゼン環が縮合した二環系のものも含む。この複素環は、全ての異種原子または炭素原子を介した結合を行うことができる。複素環は、前記で規定したヘテロアリールを含む。従って、複素環としては、前述のヘテロアリールに加えて、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

50

【0033】

「複素環アルキル」とは、複素環で置換された少なくとも1つのアルキル水素原子を有するアルキル(例えば、-CH₂モルホリニルなど)を意味する。

【0034】

本明細書中で使用される「置換された」という用語は、少なくとも1つの水素原子を置換基で置換した上記の基(即ち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、および複素環アルキル)の全てを意味する。オキソ置換基(「=O」)の場合、2個の水素原子が置換される。置換される場合、本発明の文脈内にある「置換基」としては、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、置換複素環アルキル、-NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aC(=O)NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aSO₂R_b、-C(=O)R_a、-C(=O)OR_a、-C(=O)NR_aR_b、-OC(=O)NR_aR_b、-OR_a、-SR_a、-SOR_a、-S(=O)₂R_a、-OS(=O)₂R_a、-S(=O)₂OR_a、-CH₂S(=O)₂R_a、-CH₂S(=O)₂NR_aR_b、=NS(=O)₂R_aおよび-S(=O)₂NR_aR_bが挙げられ、この場合、R_aおよびR_bは同一であるか、または異なっており、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、複素環、置換複素環、複素環アルキル、置換複素環アルキル、炭素環、置換炭素環、炭素環アルキルまたは置換炭素環アルキルである。

【0035】

「ハロゲン」とはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

【0036】

「ハロアルキル」とは、少なくとも1つの水素原子をハロゲンで置換したアルキルを意味し、例えば、トリフルオロメチルなどである。

【0037】

「アルコキシ」とは、酸素架橋を介して結合されたアルキル部分(即ち、-O-アルキル)を意味し、例えば、メトキシ、エトキシなどである。

【0038】

「チオアルキル」とは、硫黄架橋を介して結合されたアルキル部分(即ち、-S-アルキル)を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオなどである。

【0039】

「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」とは、窒素架橋を介して結合された1つまたは2つのアルキル部分(即ち、-N-アルキル)を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどである。

【0040】

「モノ(シクロアルキル)メチルまたはジ(シクロアルキル)メチル」とは、1つまたは2つのシクロアルキル基で置換されたメチル基を示し、例えば、シクロプロピルメチル、ジシクロプロピルメチルなどである。

【0041】

「アルキルカルボニルアルキル」とは、-C(=O)アルキル基で置換されたアルキルを示す。

【0042】

「アルキルカルボニルオキシアルキル」とは、-C(=O)Oアルキル基または-OC(=O)アルキル基で置換されたアルキルを示す。

【0043】

「モノ(アルキル)アミノまたはジ(アルキル)アミノ」とは、それぞれ、1個のアルキルまたは2個のアルキルで置換されたアミノを示す。

10

20

30

40

50

【0044】

「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」とは、窒素架橋を介して結合された1つまたは2つのアルキル部分（即ち、-N-アルキル）を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどである。

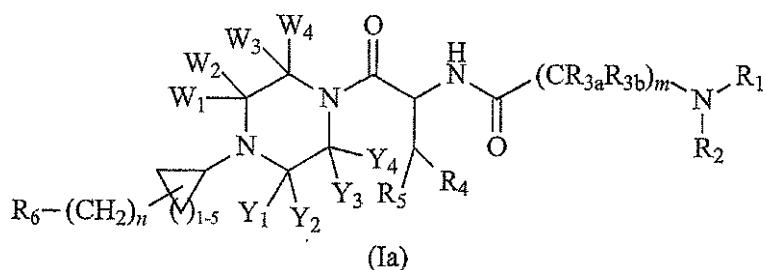
【0045】

部分「A」のアルカンジイル基が環状か非環状かによって、本発明の代表的な化合物は、以下の構造(Ia)乃至(Id)：

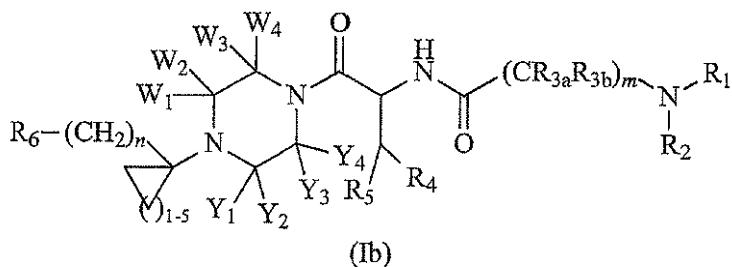
【0046】

【化4】

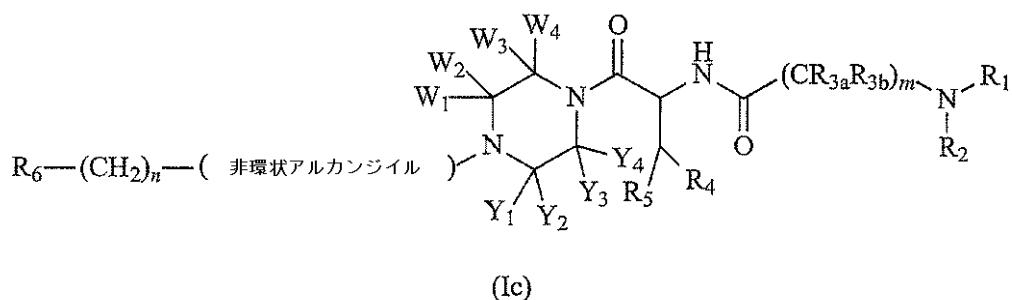
10



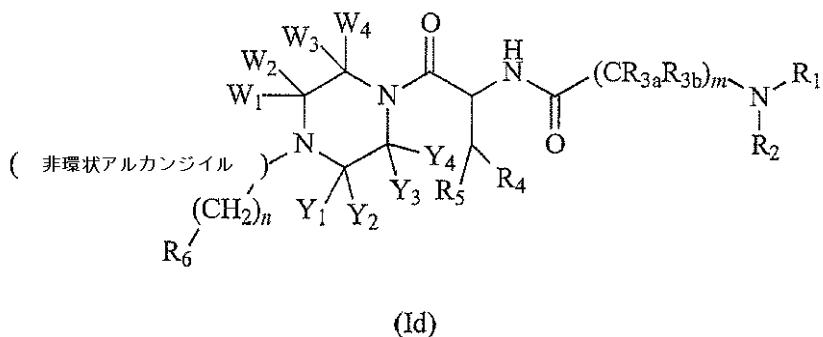
20



30



40



【0047】

を含む（但し、これらに限定されるものではない）。構造(Ia)において、環状アルカンジイル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリおよびシクロヘプチルを含み、「R₆-(-CH₂)_n-」基は、ピペラジン基の窒素原子に結合した炭素原子以外の任意の位置でその炭素環に結合する。この後者の実施形態は構造(Ib)

50

)によって示されている。同様に、構造(Ic)は非環状アルカンジイル基を表し、「R₆-(CH₂)_n-」基は、ピペラジン基の窒素原子に結合した炭素原子以外の任意の位置でアルカンジイル基に結合する。この後者の実施形態は構造(Id)示されている。

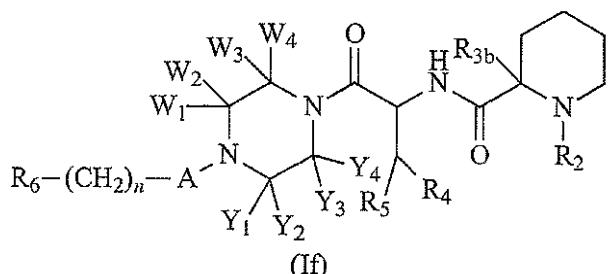
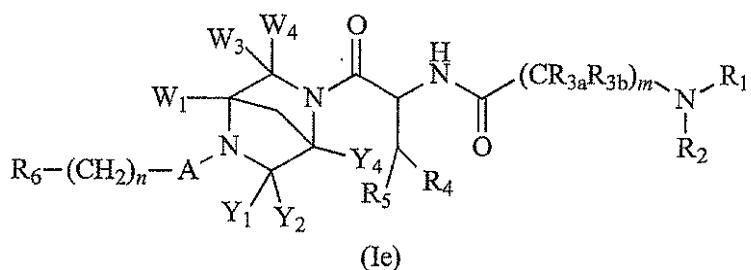
【0048】

複素環を形成するように「W₂」および「Y₃」部分と一緒にした代表的な化合物には構造(Ie)が挙げられるが、これに限定されるものではない。一方、複素環を形成するように「R_{3a}」および「R₁」部分と一緒にした代表的な化合物には構造If)：

【0049】

【化5】

10



20

【0050】

が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0051】

30

本発明の化合物は、以下の反応スキームおよび実施例により詳細に記載する方法を含め、公知の有機合成法によって製造することができる。本発明のピペラジンサブユニットは、架橋複素環または置換複素環を有するものを含め、市販されており、文献でも公知であり、あるいは公知の方法の延長から合成することができる。さらに、本発明の化合物は、液相または固相化学反応を利用する多くの集中的および連続的方法の両方によって合成することができる。

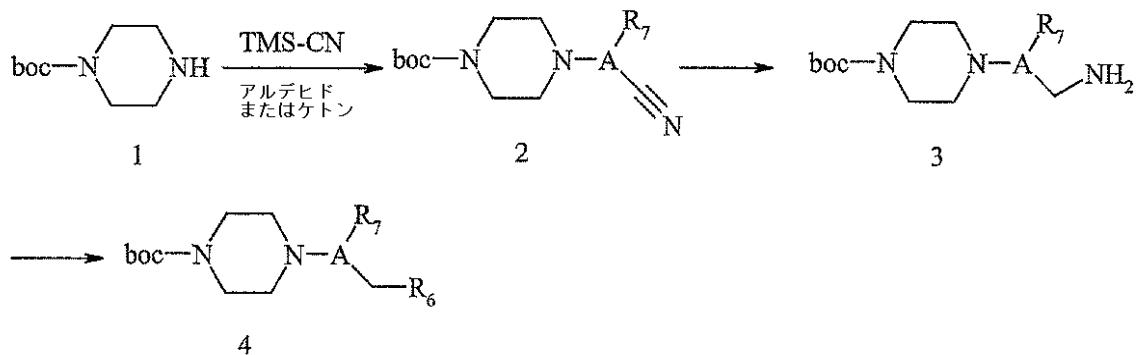
【0052】

反応スキーム1

【0053】

【化6】

40



【0054】

ここに N - t e r t - プチルオキシカルボニルピペラジン 1 として例示したモノ保護ピペラジンを、シアニドまたはトリメチルシリルシアニドを用いるストレッカー (S t r e c k e r) 反応の条件下に、アルデヒドまたはケトンと反応させて - アミノニトリル 2 を製造することができる。ここではアルデヒドを用いた方法を例示しているが、ケトンおよび環状ケトンを用いることもできる。2 を LiAlH_4 のような試薬で還元すると、多数の化合物 4 の形成用に用途の広い第一級アミン中間体 3 が得られるが、この場合、窒素はアルキル化、アシル化またはスルホニル化され、あるいは複素環構造中に取り込まれることができる。

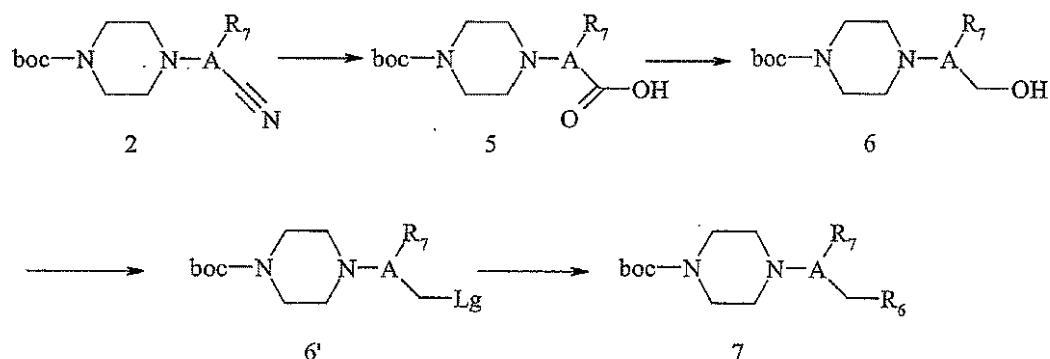
20

【0055】

反応スキーム 2

【0056】

【化7】



【0057】

ニトリル 2 を加水分解し、必要な場合保護して、アミノ酸 5 を得ることができる。 LiAlH_4 還元すると、第一級アルコール 6 が得られる。第一級アルコール 6 は、塩化物、臭化物、またはメシル、トシル、ノシル、トリフリルなどのようなスルホニルエステルのような脱離基に変換し、求核試薬と反応させることができる。この化学反応の特に有用な用途は、活性体 6' を複素環分子と反応させて化合物 7 を製造することであるが、この場合、 R_6 はトリアゾールまたは他の複素環である。

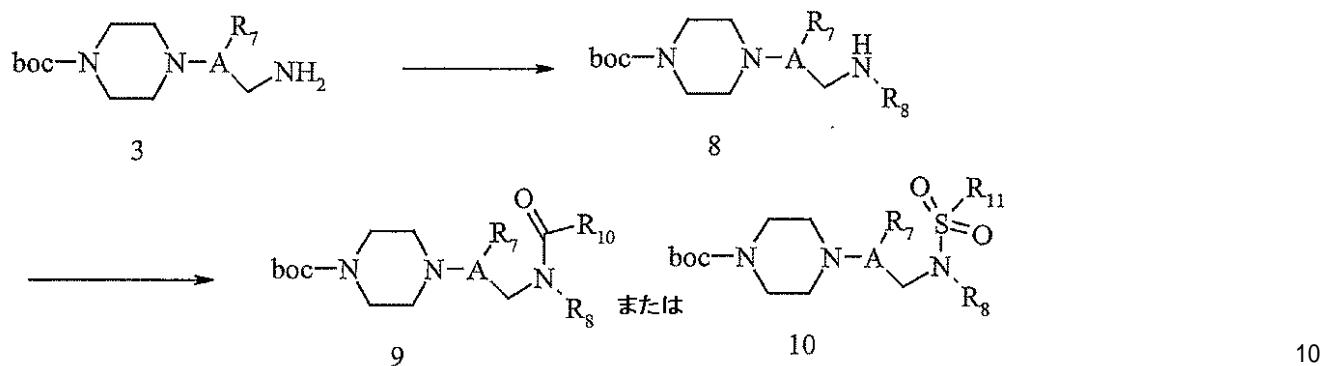
40

【0058】

反応スキーム 3

【0059】

【化8】



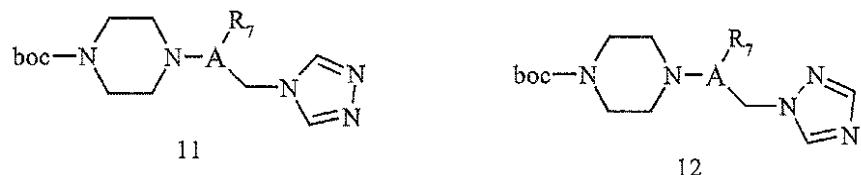
【0060】

化合物3をアルデヒドで還元的にアルキル化して8を、あるいはスルホン酸エステルと反応させて8を製造することができ、そして次に化合物8をアシル化またはスルホニル化して9または10のような構造のものを製造することもできる。

反応スキーム4

【0061】

【化9】



【0062】

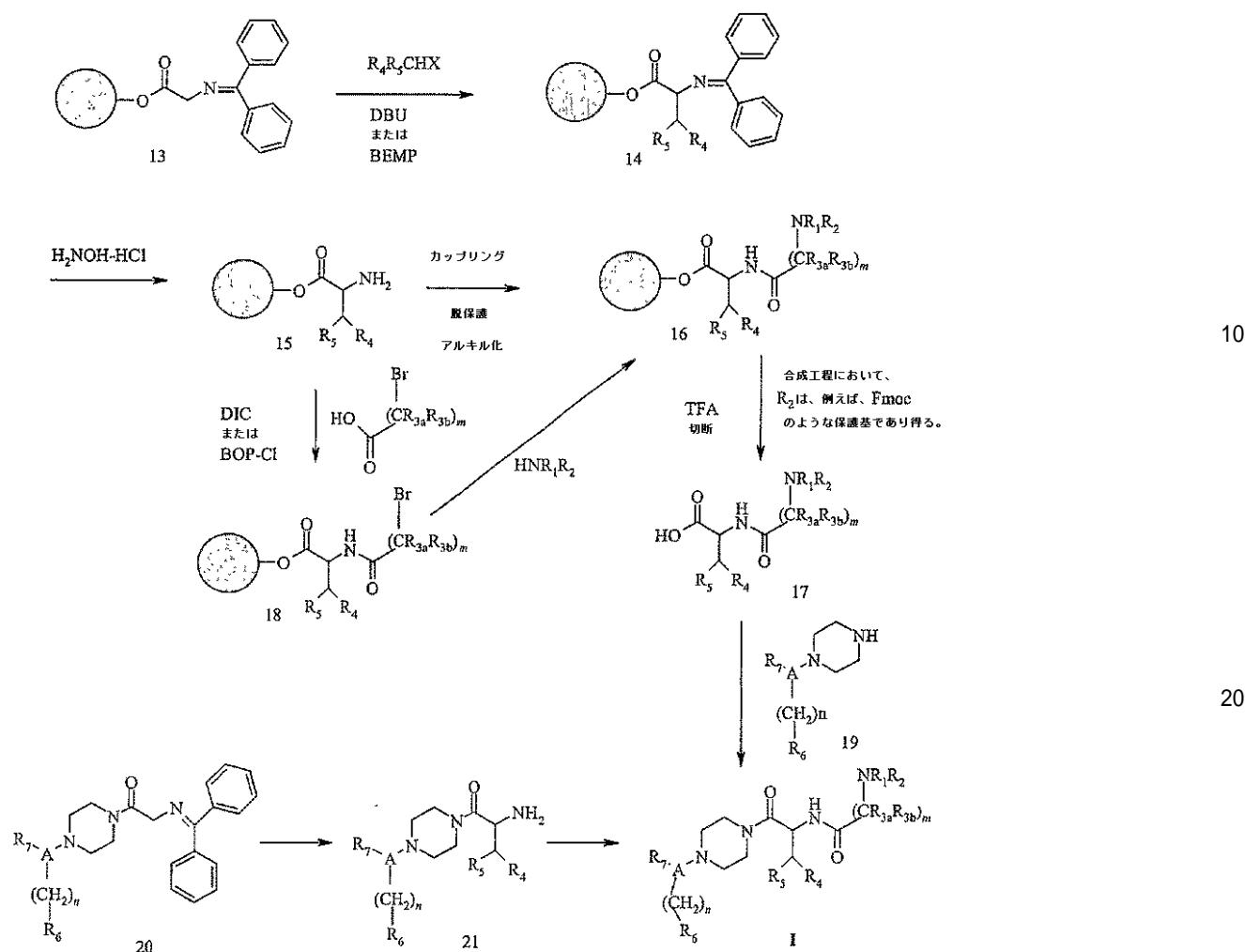
置換条件（脱離基、溶媒、塩基、相間移動条件）を改変すると、例示したような1, 2, 4-トリアゾールのような複素環を選択的に位置異性体修飾することができる。あるいは、1, 2, 4-トリアゾールをアクリロニトリルと反応させた後、アルキルメシレートを置換し、シアノエチル基の塩基除去を行うことが1, 2, 4-トリアゾールの4位を特異的にアシル化する方法を導くことになり、11のような一般構造が得られる〔ホルバート(Horvath)1995年〕。複素環系のアルキル化を誘導する多くの同様な方法が当該分野で公知である。さらに、トリフェニルホスフィンおよび二置換アゾ誘導体(DEDIA、DIAIDなど)を用いアルコール6を修飾して12のような誘導化合物を生成することが可能である。

反応スキーム5

【0063】

【化10】

30



【0064】

ジペプチドサブユニットは、保護ペプチドフラグメントのピペラジンサブユニットの遊離アミンへのカップリングまたはピペラジンへの段階的なカップリングに続いて脱保護および当該分野で周知の方法による個々のアミノ酸のカップリングを行うことによって形成することができる。固体化学あるいは伝統的化学の方法論を用いることができる。本発明において新規のアミノ酸は、B E M P または D B U のような塩基との反応と共に続くアルキルハロゲン化物との - 炭素アルキル化により修飾して新規 - 置換アミノ酸 15 を形成するグリシンユニット 13 から形成した。同様に、13、アルデヒドおよびケトンとのアルドール型反応によって新規 - ヒドロキシアミノ酸が得られる。これらの方法は、キラル添加剤を用いることによる光学活性アミノ酸の合成に拡大適用することができる (O'Donnell 1998年)。化合物を大規模製造するために、同じ化学反応を 20 のような中間体に適用して 21 のようなアルキル化アミノ酸を製造することが可能である。さらに、新規な光学活性アミノ酸を製造する種々の方法が当該分野で周知である (ウイリアムズ・アール・エム (Williams, R. M.)、シンセシス・オブ・オプティカル・アクチブ・アミノアシックス (Synthesis of Optical ally Active Amino Acids)、ペルガモン・プレス (Pergamon Press)、オックスフォード 1989年)。

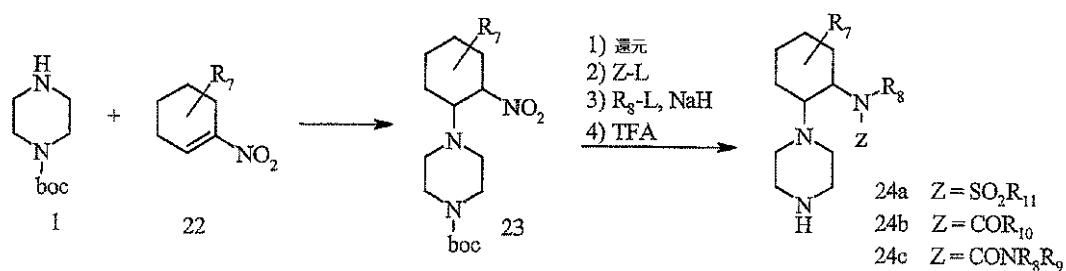
【0065】

N - 末端 N - 置換グリシンを含む化合物は、置換プロモ酢酸誘導体によりアシル化を行って 18 のような - プロモ化合物を得、続いて D M S O のような極性非プロトン溶媒中アミンで置換することによって合成することができる。

反応スキーム 6

【0066】

【化11】



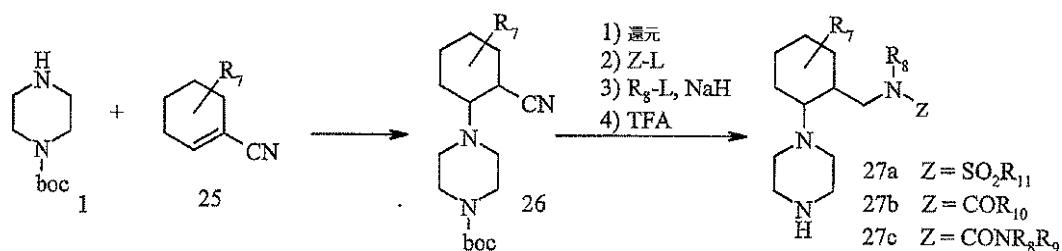
【0067】

さらに、ピペラジンサブユニットは、当該分野で公知の以下の方法論あるいは関連の方法を使用して合成することができる。適当なニトロアルケン 22 にピペリジン 1 またはこのアミンから誘導されたアニオンをマイケル (Michael) 付加するとニトロ置換 - シクロヘキシリルピペラジン 23 が得られる。還元すると、アルキル化、アシル化あるいはスルホニル化することができる用途の広い中間体が得られる。次には、これらの誘導体はさらに、例示したような修飾を施すことができる。

【0068】

【化12】

20



30

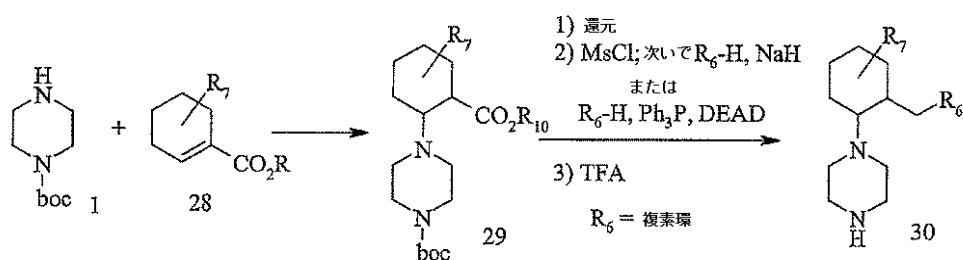
【0069】

同様の様式で、不飽和ニトリル 25 に 1 または 1 から誘導されたアニオンをマイケル (Michael) 付加するとシアノシクロヘキシリルピペラジン 26 が得られる。還元すると、アルキル化、アシル化あるいはスルホニル化することができるアミンが得られる。また、これらの中間体は、当該分野で周知の方法により修飾して 27 のような構造のものを得ることもできる。

【0070】

【化13】

40



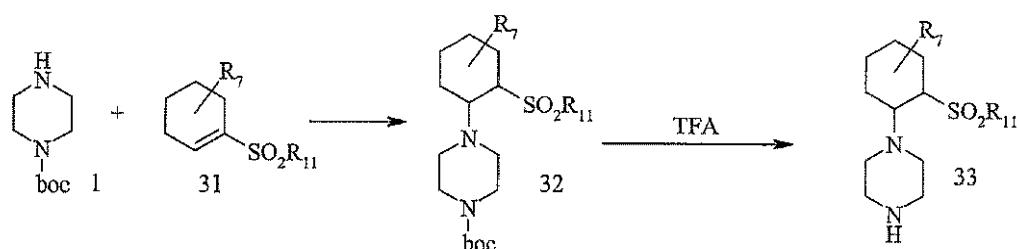
【0071】

さらに、この中間体アミンを合成して一般構造 30 の種々の複素環置換基を得ることができる。

50

【0072】

【化14】



10

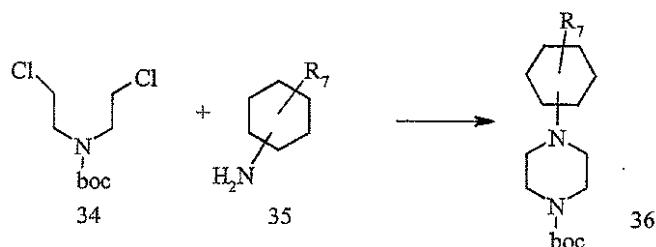
【0073】

また、不飽和スルホンにピペラジンを共役付加を使用してスルホニル置換ピペラジン 33 が得られる。

反応スキーム 7

【0074】

【化15】



20

【0075】

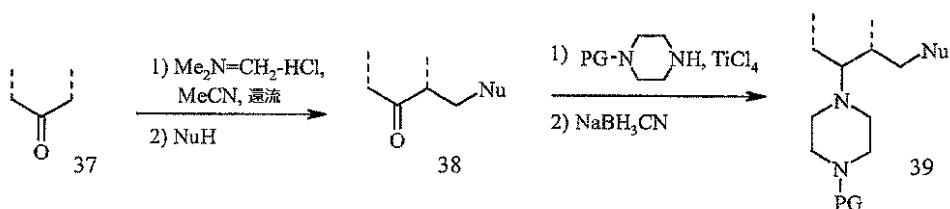
保護および非保護ナイトロジェンマスターを用いて、一般式 1 の構造に取り込まれるのに適した種々多様なピペラジンを得ることが可能である。一般式 36 のピペラジンサブユニットを形成するため、一般環構造 35 と反応する Boc 保護マスター試薬 34 に対するこの方法が例示されている。35 は環式 C₃-C₈ あるいは非環式であってもよい。

30

反応スキーム 8

【0076】

【化16】



40

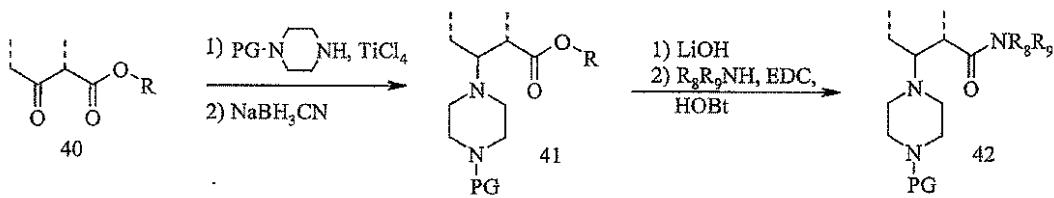
【0077】

塩化ジメチルアンモニウムおよび適当な求核試薬 (NuH) の存在下に環状または非環状ケトン 37 から置換ケトン 38 が得られる。TiCl₄ のようなルイス (Lewis) 酸の存在下に保護ピペラジンまたはピペラジン類似体を用いて 38 を還元的にアルキル化すると、水素化物還元を受け 39 を生じるイミンが得られる。

反応スキーム 9

【0078】

【化17】



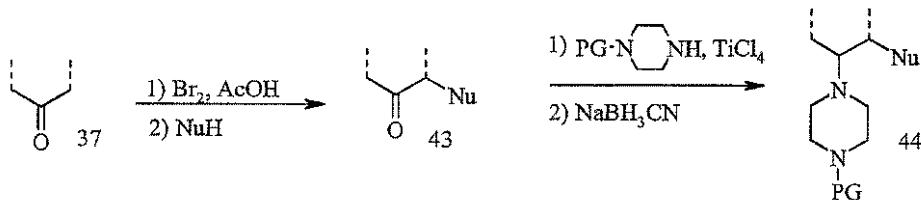
【0079】

TiCl₄のようなルイス(Lewis)酸の存在下に保護ピペラジンまたはピペラジン類似体を用いて40を還元的にアルキル化すると、水素化物還元を受け41を生じるイミンが得られる。このエステルを加水分解し、続いてアミド形成させると、42が得られる。

反応スキーム10

【0080】

【化18】



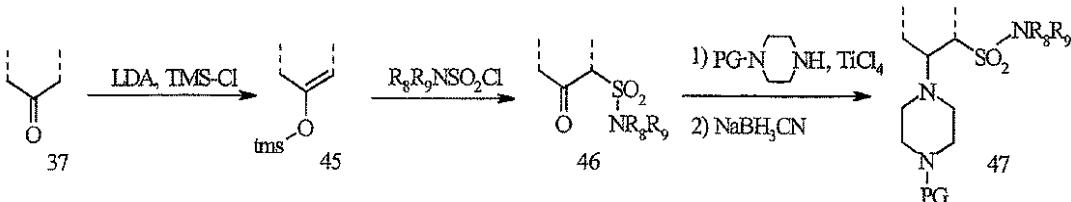
【0081】

酢酸溶液中臭素のような標準的な条件を用いて37を臭素化し、続いて求核(Nu)置換を行うと、43が得られる。TiCl₄のようなルイス(Lewis)酸の存在下に保護ピペラジンまたはピペラジン類似体を用いて43を還元的にアルキル化すると、水素化物還元を受け44を生じるイミンが得られる。

反応スキーム11

【0082】

【化19】



【0083】

塩化トリメチルシリルおよびリチウムジイソプロピルアミドのような条件下で37のエノール化を誘導すると、クロロスルホンアミドとの反応を受け45が得られて-ケトスルホンアミド46を生じる。TiCl₄のようなルイス(Lewis)酸の存在下に保護ピペラジンまたはピペラジン類似体を用いて46を還元的にアルキル化すると、水素化物還元を受け47を生じるイミンが得られる。

反応スキーム12

【0084】

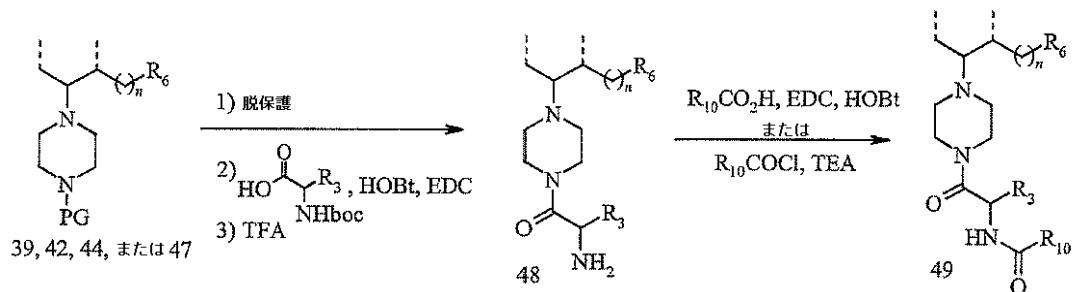
【化20】

10

20

30

40



【0085】

10

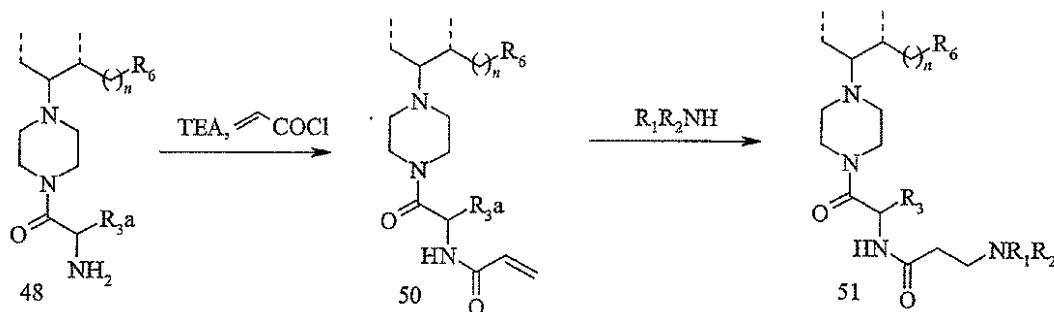
中間体 39、42、44 あるいは 47 のいずれかを脱保護した後、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOB T) および塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (E D C) のような標準的な条件を用いてペプチド部分にカップリングさせ（必要な場合、トリフルオロ酢酸を用いてさらに脱保護を行う）、48 を得る。標準的なペプチドカップリング条件によって置換酸を付加するか、トリエチルアミンのような塩基の存在下に酸ハロゲン化物を付加すると、49 が得られる。

反応スキーム 13

【0086】

【化 21】

20



30

【0087】

トリエチルアミンのような塩基の存在下に 48 に塩化アクリロイルを付加すると、適当なアミンとのマイケル (M i c h a e l) 付加を受け 51 を生じ得るアクリルアミド 50 が得られて。

【0088】

40

本発明の代表的な化合物としては、以下のものが挙げられる（但し、これらに限定されるものではない）：

1 - { 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボキサミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシル } ピペラジン；

1 - { 2 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオンアミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシル } ピペラジン；

1 - { 2 - (2 - アミノ - インダン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシル } ピペラジン；

1 - { 2 - (2 - アミノ - インダン - 2 - カルボキサミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [(3 - フェニルウレイド) メチル] シクロヘキシル } ピペラジン；

1 - { 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボキサミド) - 3

50

オニル} - 4 - { 1 - [(2 - フルオロフェネチルアミノ) メチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (3 - アミノプロピオンアミド) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [(2 - フルオロベンジルアミノ) エチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (3 - アミノプロピオンアミド) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [(ベンジルアミノ) エチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (3 - アミノプロピオンアミド) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [(フェニルスルホンアミド) エチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (3 - アミノプロピオンアミド) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [(フェニルウレイド) エチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボキサミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (1 - アミノ - インダン - 1 - カルボキサミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオアミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 1 - カルボキサミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (2 - アミノ - 2 - フェニルアセトアミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - (キノリン - 3 - カルボキサミド) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - [2 - アミノ - 3 - (2 - ピリジル) プロピオニアミド] - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ;

1 - { 2 - [2 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオニアミド] - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン ; および

1 - { 2 - [2 - アミノ - 3 - (4 - ピリジル) プロピオニアミド] - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオニル } - 4 - { 1 - [フェニルアセトアミドメチル] シクロヘキシリ } ピペラジン。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物は、概して遊離酸あるいは遊離塩基として利用することができる。あるいは、本発明の化合物は、酸または塩基付加塩の形態で用いることができる。本発明の遊離アミノ化合物の酸付加塩は、当該分野で周知の方法で調製することができ、有機酸または無機酸から形成することができる。適切な有機酸としては、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、ケイ皮酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、グリコール酸、グルタミン酸およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。適切な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸が挙げられる。塩基付加塩には、カルボン酸塩アニオンと形成する塩が含まれ、そしてアルカリ金属およびアルカリ土類金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、バリウムおよびカルシウム）ならびにアンモニウムイオンお

10

20

30

40

50

よりその置換誘導体（例えば、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウムなど）から選択されるような有機カチオンおよび無機カチオンと形成される塩が含まれる。従って、構造(I)の「薬学的に受容可能な塩」という用語は、ありとあらゆる受容可能な塩の形態を含むことを意味する。

【0090】

さらに、プロドラッグも本発明の文脈内に含まれる。プロドラッグは、患者に投与された時、インビポで構造(I)の化合物を放出する共有結合したキャリアである。プロドラッグは、一般に、官能基を修飾し、型通りの操作によってであれ、インビポにおいてであれ、その修飾箇所が切れて親化合物を生じるように調製したものである。プロドラッグとしては、例えば、本発明の化合物で、ヒドロキシ基、アミン基またはスルフヒドリル基が、患者に投与した時に切れてこのヒドロキシ基、アミン基またはスルフヒドリル基を形成する任意の基に結合されている化合物が挙げられる。従って、プロドラッグの代表的な例としては、構造(I)の化合物のアルコールおよびアミン官能基のアセテート誘導体、ホルメート誘導体およびベンゾエート誘導体が挙げられる（但し、これらに限定されるものではない）。さらに、カルボン酸(-COOH)の場合、メチルエステル、エチルエステルなどのようなエステルを用いることができる。

【0091】

立体異性体に関して言えば、構造(I)の化合物はキラル中心をもつことができ、ラセミ化合物、ラセミ混合物として、そして個々にエナンチオマーまたはジアステレオマーとして生じ得る。全てのこのような異性体形態（それらの混合物を含む）は、本発明内に含まれる。また、構造(I)の化合物は、アトロブ異性体を生じ得る軸性キラリティーを有することができる。さらに、構造(I)の化合物の結晶形態の一部は、多形体として存在することができ、これらは本発明に含まれる。加えて、構造(I)の化合物の一部は、水または他の有機溶媒と溶媒和物を形成することもできる。このような溶媒和物も同様に、本発明の範囲に含まれる。

【0092】

本発明の化合物は、この分野で公知の技術によって、これらのMCレセプターへの結合能について評価することができる。例えば、メラノコルチンレセプターサブタイプを個別に発現する細胞からのヨード化ペプチドリガンド、通常は [^{125}I] - NDP - - MSHの置換をモニターすることにより、化合物のMCレセプター結合を評価することができる。この目的のために、所望のメラノコルチンレセプターを発現する細胞を96ウェルマイクロタイヤープリマリア被覆プレートに、1ウェル当り50,000個の細胞の密度で接種し、5%CO₂中37°のインキュベーションにより一晩付着させた。試験化合物の原液は、[^{125}I] - NDP - - MSH (10^5 cpm/ml)を含有する結合緩衝液(D-MEM、1mg/ml BSA)で連続希釈する。コントロールとして冷NDP - - MSHを含める。細胞を各試験化合物濃度の50μlと共に室温で1時間インキュベートする。250μlの冷やした結合緩衝液で細胞を2度静かに洗い、次に50μlの0.5M NaOHを加えて室温で20分間細胞を溶解させる。タンパク質濃度をBradford(Bradford)アッセイにより測定し、溶解物を液体シンチレーションスペクトロメーターによってカウントする。各濃度の試験化合物を、3回評価する。IC₅₀値は、グラフパッドプリズム(Graph Pad Prism)のような適当なソフトウェアを用いたデータ分析により求め、データは、試験化合物濃度の対数値に対する(タンパク質濃度に正規化した)結合放射能標識NDP-MSHのカウントとしてプロットする。

【0093】

さらに、レセプター活性化の機能アッセイは、MCレセプターについてそのG_sタンパク質へのカップリングに基づき規定されている。POMCペプチドに反応して、MCレセプターはG_sに結合し、アデニリルシクラーゼを活性化してcAMPの産生を増加させる。メラノコルチンレセプター活性は、個々のメラノコルチンレセプターを発現するHEK293細胞において、cAMPレベルを直接測定することにより、あるいは、活性化が細胞

10

20

30

40

50

内cAMPレベルに依存しているリポーター遺伝子によって求めることができる。例えば、所望のメラノコルチンレセプターを発現するHEK293細胞を、96ウェルマイクロタイタープリマリア被覆プレートに、1ウェル当り50,000個の細胞の密度で接種し、5%CO₂中37のインキュベーションにより一晩付着させた。試験化合物は、D-MEM培地および0.1mMイソブチルメチルキサンチンからなるアッセイ緩衝液中で希釈し、コントロールアゴニスト -MSHと共に一定範囲の濃度についてアゴニスト活性および/またはアンタゴニスト活性を評価する。アッセイの時点で、培地を各ウェルから除去して、37で30分間、試験化合物あるいは -MSHで置換する。細胞を、冷やした100%エタノールの等量を加えて収集し、そしてウェル表面から掻き取る。細胞溶解物を8000×gで遠心し、上清を回収して真空乾燥する。上清は、アマシャム(Amersham)社製バイオトラック(Bio track)のような酵素結合イムノアッセイを用いてcAMPを評価する。EC₅₀値は、グラフパッドプリズム(Graph Pad Prism)のような適切なソフトウェアを用いたデータ分析により求め、データは、試験化合物濃度の対数値に対する産生cAMPとしてプロットする。

10

20

30

40

【0094】

上述のように、本発明の化合物は、1種以上のMCレセプターに対しリガンドとして作用するので、これらと関連した種々の状態または障害の治療に有用である。このように、これらのリガンドはMCレセプターの活性を変化させたり調節したりして機能し、これにより、このレセプターに関連した状態または障害の治療が施される。この点に関しては、本発明の化合物は、広範な治療的用途に有用であり、摂食障害、悪液質、肥満、糖尿病、代謝性障害、炎症、痛み、皮膚障害、皮膚および毛髪の着色、男性および女性の性機能障害、勃起障害、乾燥眼、アクネおよび/またはクッシング病を含む(但し、これらに限定されるものではない)障害あるいは疾病の治療に用いることができる。

20

【0095】

本発明の化合物は、性的刺激、ペニス勃起、あるいは性欲を変更する薬剤(例えば、シルデナフィル(sildenafil)、ヨヒンビン(yohimbine)、アポモルフィン(apomorphine)または他の薬剤)との併用療法にも用いることができる。摂食量、食欲または代謝を変更する薬剤との併用療法も本発明の範囲に含まれる。このような薬剤としては、他のMCレセプターリガンドであるレプチン、NPY、メラニン濃縮ホルモン、セロトニンあるいはB₃アドレナリン作動性レセプターのリガンドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0096】

別の実施形態では、1種以上の本発明の化合物を含有する薬学的組成物が開示されている。投与目的のために、本発明の化合物は、薬学的組成物として処方することができる。本発明の薬学的組成物は、構造(I)の化合物および薬学的に受容可能なキャリアおよび/または希釈剤を含む。この化合物は、目的とする特定の障害の治療に有効で、好ましくは患者に対する毒性が許容できる量で組成物中に存在する。代表的には、この薬学的組成物は、本発明の化合物を、投与経路に応じて1投薬量当たり0.1mg~250mg、より代表的には、1mg~60mgの範囲の量で含むことができる。適切な濃度および投与量は、当業者によって容易に決定することができる。

40

【0097】

薬学的に受容可能なキャリアおよび/または希釈剤は当業者によく知られている。液体として処方される組成物において、受容可能なキャリアおよび/または希釈剤は生理食塩水および滅菌水を含み、そして必要に応じて、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および他の通常の添加剤を含むことができる。この組成物は、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、あるいは本発明の化合物に加えて分散剤、界面活性剤、結合剤および滑剤を含有する錠剤として処方することもできる。さらに、当業者は、適当な手段で、そして「レミングトンズ・ファーマシューティカル・サイエンシズ(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、ゲナロ(Gennaro)編、マック・パブリッシング(Mack Publishing)社、イーストン(Easton)、PA1990年に開示

50

されているような慣例に従って、本化合物を処方することができる。

【0098】

別の実施形態では、本発明は、MCレセプターに関連した状態を治療する方法を提供する。このような方法には、温血動物に、この状態を治療するに十分な量の本発明の化合物を投与することが含まれる。この文脈において、「治療する」とは、予防的投与を含む。このような方法には、好ましくは上述の薬学的組成物の形態で、本発明の化合物の全身投与を行うことが含まれる。本明細書中で使用される場合、全身投与は、経口投与方法および非経口投与方法を含む。経口投与について、適切な薬学的組成物は、散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤およびカプセル剤ならびに液剤、シロップ剤、懸濁剤および乳剤を含む。これらの配合物は、嬌味嬌臭剤、保存剤、懸濁化剤、濃稠化剤および乳化剤ならびにその他の薬学的に受容可能な添加剤を含むこともできる。非経口(parental)投与について、本発明の化合物は、緩衝剤、抗酸化剤、静菌剤およびその他の注射用水溶液として通常用いられる添加剤を含有することができる注射用水溶液として調製することができる。10

【0099】

以下の実施例は、限定ではなく、例示を目的として提供する。

【実施例】

【0100】

(水性ワークアップ)

反応混合物を窒素気流下で濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、再度濃縮した。最終化合物をメタノールに溶解し、分取用HPLC精製の前に濾過した。20

【0101】

(HPLCカラムおよび勾配)

分析用HPLCカラムはBHKラボラトリーズ(BHK laboratories)社製ODS/0/13 30×75mm、5μm、120Aを用いた;標準勾配は、1mL/分10-90%CH₃CN水溶液で2分間、次に90%CH₃CNで1分間であって。一定パーセンテージの0.1%のTFAを添加した。

【0102】

(分取用製HPLCカラム)

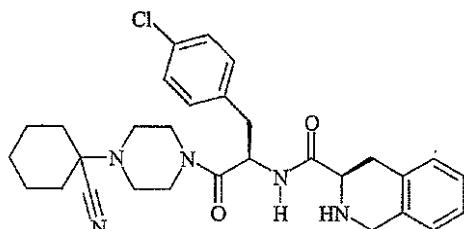
YMC AQ、5μm、120 A 20、20×50mmカートリッジ

30

(実施例1)

【0103】

【化22】



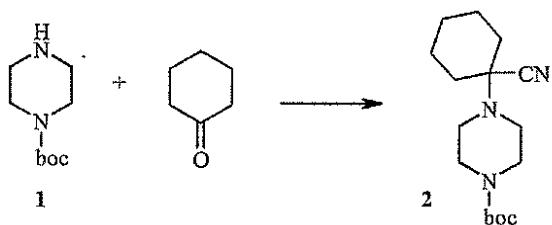
40

【0104】

(工程1A:ニトリルの合成)

【0105】

【化23】



【0106】

シクロヘキサン（27 mmol）を水（80 mL）に溶かし、メタ亜硫酸水素ナトリウム（2.57 g、13.5 mmol）で処理した。この混合物を90分間攪拌し、これに保護ピペラジン1（27 mmol）を加えた。さらに2時間後、シアノ化ナatriウム（1.38 g、28.2 mmol）を加え、攪拌を20時間続けた。この混合物をジクロロメタン（30 mL）で3回抽出し、これらの抽出液を合わせ、乾燥し（MgSO₄）、そして濃縮して2を得た。

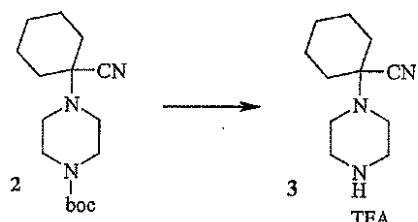
10

【0107】

（工程1B：脱保護）

【0108】

【化24】



20

【0109】

化合物2をジクロロメタンに溶かし、等量の無水トリフルオロ酢酸で処理し、室温で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。この化合物をジクロロメタンに懸濁し、溶媒を除去し、残渣を高減圧下でポンピングして、化合物3を得た。

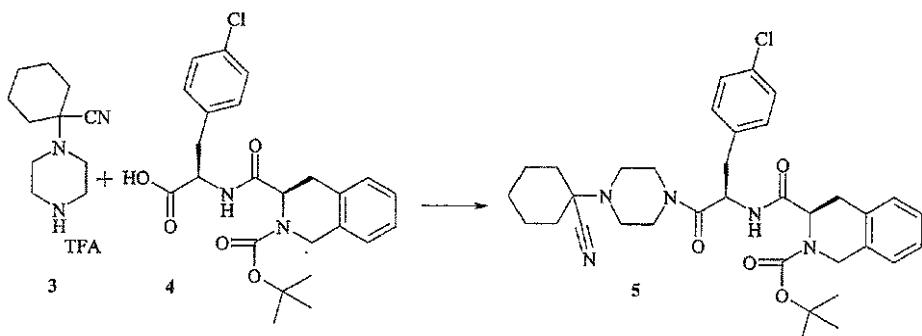
30

【0110】

（工程1C：ペプチドカップリング）

【0111】

【化25】



40

【0112】

ジペプチド4（100 mg）をCH₂Cl₂（4 mL）に溶かし、80 μLのDIEAで処理した。これにHBTU（206 mg）を加え、反応液を約30分間攪拌した。ピペラジン-TFA塩3を1 mLの乾燥CH₂Cl₂中に加え、反応液を約60時間攪拌した。その反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、10%炭酸水素ナトリウム溶液、水および飽和

50

塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮して油状物5を得た。

【0113】

(工程1D: 脱保護および精製)

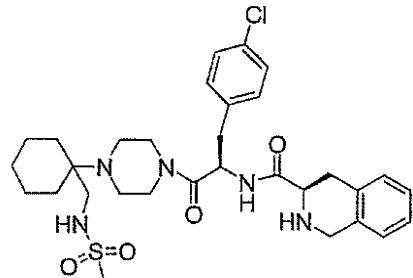
ジペプチド5を500μLのCH₂Cl₂に溶かし、500μL無水TFAで処理した。反応液を室温で30分間攪拌し、濃縮した。この物質の一部を、メタノールとジクロロメタンの混合物で溶出する分取用薄層クロマトグラフィーを用いて精製した。シリカからの抽出後、実施例1の無色油状物を得た。RT = 2.763分(勾配A)、LC-MS(M-CN)+ = 507。

【0114】

(実施例2)

【0115】

【化26】



10

20

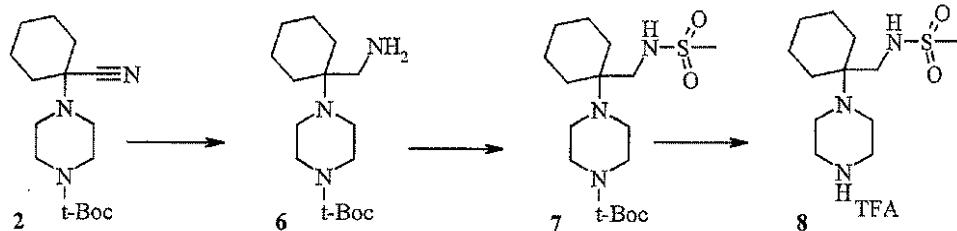
30

【0116】

(工程2A: スルホンアミド)

【0117】

【化27】



【0118】

ニトリル2(0.853mmol)をTFA(5mL)に溶かし、LiAlH₄(161mg、4.26mmol)を0℃で加えた。この反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。この混合物を激しく攪拌しながら、水(0.16mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.16mL)、次いで水(0.48mL)で注意深く処理した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮して粗製アミンを得た。この物質(0.11mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶かし、トリエチルアミン(0.15mmol)および塩化メタンスルホニル(0.15mmol)で処理し、得られた混合物を18時間攪拌した。手順Aに従ってワークアップすると、所望のBOC保護されたスルホンアミド7が得られた。

【0119】

スルホンアミド7(0.338mmole)を1mLの1:1ジクロロメタン:トリフルオロ酢酸溶液に溶かし、1時間後に溶媒を減圧下で除去し、残渣を1mLのジクロロメタン中に懸濁し、高減圧下で蒸発乾固してTFA塩8を得た。

【0120】

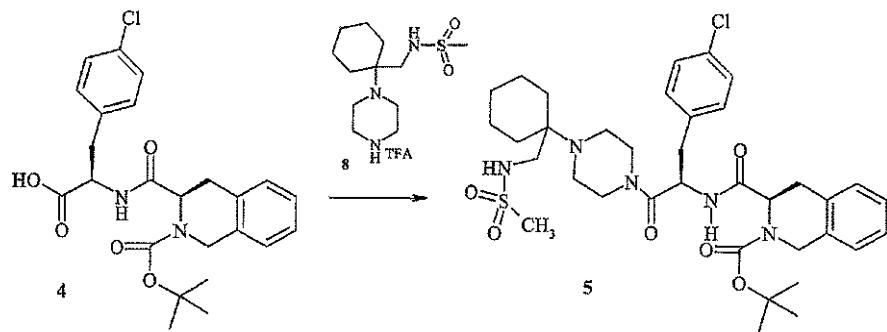
(工程2B: 脱保護および精製)

【0121】

40

50

【化28】



【0122】

保護ジペプチドフラグメント4(0.05mmole)を300μLのジクロロメタンに溶かし、20μLのN-ジイソプロピル-N-エチルアミン、続いてHBTUを加えた。30分後、TFAピペリジン塩8(0.05mmole)を500μLジクロロメタン中に加え、約15時間攪拌した。水性ワークアップによりジペプチド9を得た。

【0123】

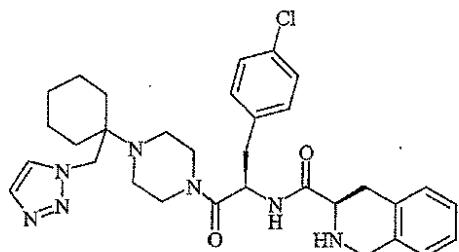
ジペプチド9を500μLのCH₂Cl₂に溶かし、500μL無水TFAで処理した。この反応液を室温で30分間攪拌し、減圧濃縮した。この物質の一部をCH₃CNに溶かし、0.1%TFAを含むアセトニトリル水溶液の勾配で溶出する分取用C₁₈HPLC-MSクロマトグラフィーを用いて精製した。溶媒蒸発後、TFA塩として無色油状物として実施例2の化合物が得られた。RT = 2.419分(勾配A)、LC-MS(M+H) = 616。

【0124】

(実施例3)

【0125】

【化29】



【0126】

(工程3A:N-メタンスルホニック2,2-ジクロロエチリデンヒドラジドの合成)
メシリヒドラジン(100mg)を1.5mLのプロピオン酸に溶かし、0のジクロロアセトアルデヒドで処理した。0で1時間攪拌後、ろ過により白色固体を採取し、これをトルエンで洗浄して表題化合物を得た。

【0127】

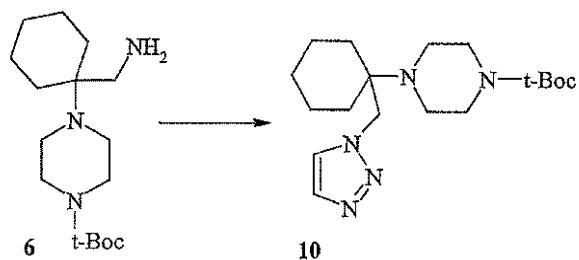
(工程3B:1,2,3トリアゾールの合成)

【0128】

【化30】

20

40



【0129】

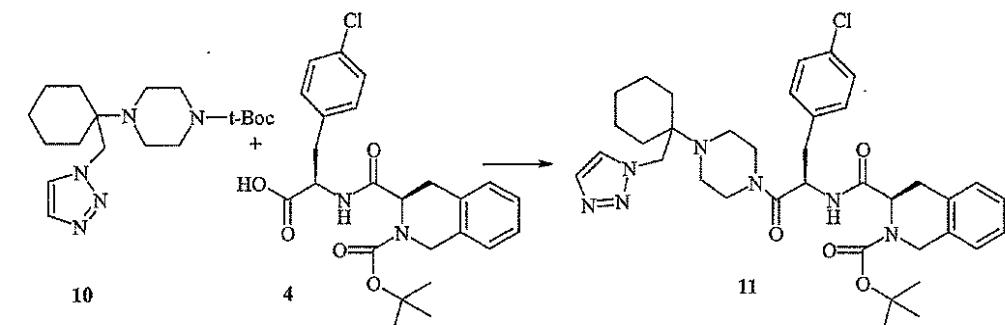
アミン 6 (0.58 mmole) を 500 μL のメタノールに溶かし、140 μL のトリエチルアミンを加え、この混合液を 0℃ に冷やした。これに、500 μL の MeOH に溶かした N-メタンスルホニック 2,2-ジクロロエチリデンヒドラジド (100 mg) を 1 滴ずつ加えた。次に、この反応液を 50℃ に加熱し、この温度で 15 時間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和 NaCl 溶液で洗浄した。この混合物を無水硫酸ナトリウムによって乾燥し、減圧濃縮して油状物としてトリアゾール 10 を得た。

【0130】

(工程 3C : 脱保護およびカップリング)

【0131】

【化31】



10

20

30

【0132】

トリアゾール 10 (約 0.58 mmole) を 2 mL の 1 : 1 ジクロロメタン : トリフルオロ酢酸に溶かし、30 分後、溶媒を減圧除去し、残渣を 1 mL のジクロロメタン中に懸濁し、高減圧下で蒸発乾固して TFA 塩 10a を得た。

【0133】

保護ジペプチドフラグメント 4 (240 mg) を 1.5 mL のジクロロメタンに溶かし、0.34 mL の N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、続いて HBTU (385 mg) を加えた。30 分後、TFA ピペリジン塩 10a (240 mg) を 1 mL のジクロロメタンに溶かした溶液を加え、約 15 時間攪拌した。水性ワークアップによりジペプチド 11 が得られた。

【0134】

(工程 3D : 脱保護および精製)

ジペプチド 11 を 500 μL の CH₂Cl₂ に溶かし、500 μL の無水 TFA で処理した。この反応液を室温で 30 分攪拌し、減圧濃縮した。この物質の一部を CH₃CN に溶かし、0.1% TFA を含むアセトニトリル水溶液の勾配で溶出する分取用 C₁₈HPLC - MS クロマトグラフィーを用いて精製した。溶媒蒸発後、TFA 塩として無色油状物の実施例 3 の化合物が得られた。RT = 2.428 分 (勾配 A)、LC - MS (M + H)⁺ = 590。

【0135】

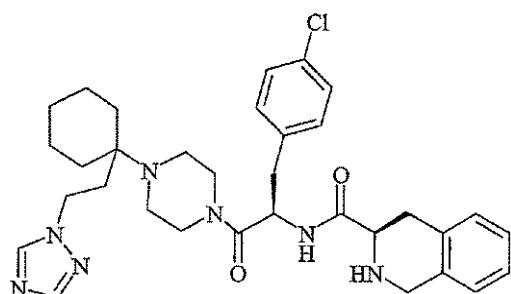
40

50

(実施例 4)

【0136】

【化32】



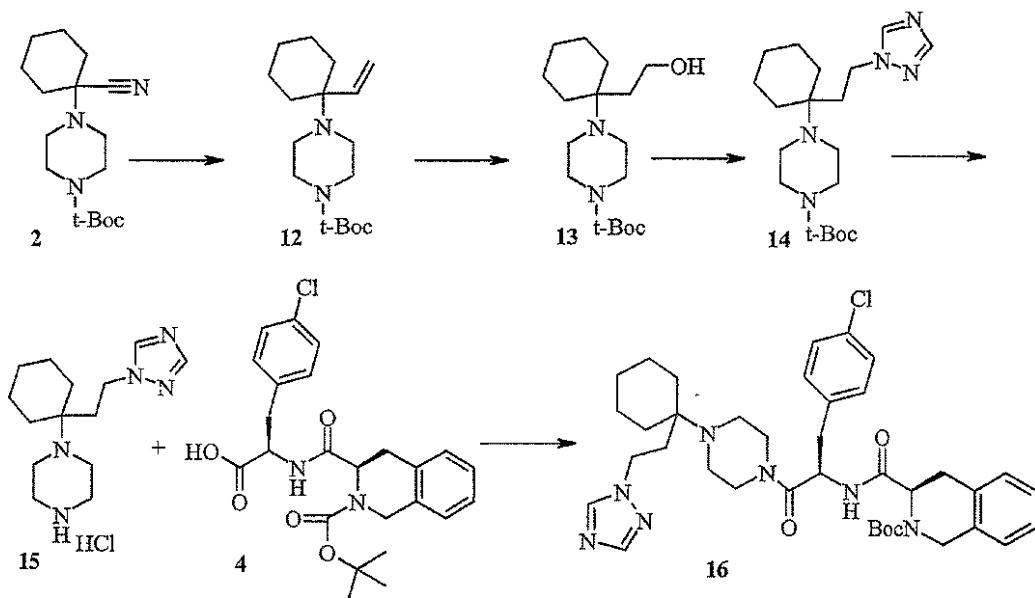
10

【0137】

(工程4A:)

【0138】

【化33】



20

30

【0139】

ニトリル2(500mg)を3mLの乾燥THFに溶かし、窒素雰囲気下で0℃に冷やした。これに、臭化ビニルマグネシウムの1M溶液(5mL)をシリングにより5分間かけて滴下した。冷浴を取り除き、反応液を3時間攪拌した。この混合物を0℃に冷やし、8mLの飽和NH4Cl溶液をゆっくりと注意深く加えてクエンチした。この混合物を酢酸エチルで3度抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧除去すると、粗製アルケン12(500mg)が得られた。

40

【0140】

(工程4B:)

アルケン12(260mg)を6mLの乾燥THFに溶かし、BH3-THFの1M THF溶液(4.5mL)で窒素下でゆっくりと処理した。この反応液を15時間、加熱還流した後、冷却し、減圧濃縮した。これに、MeOH(6mL)を注意深く加えた後、濃縮した。再び、MeOH(6mL)を加え、濃縮した。次に、この混合物を4mLのTHFに溶かし、これに約300μLの4N NaOH、続いてH2O2(30%溶液、500μL)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、数mLの水で希釈し、EtOAcで抽

50

出した。合わせた有機層を、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮して粗製アルコール 13 (170 mg)を得た。

【0141】

(工程4C:)

アルコール 13 (80 mg)の一部を TFA (2 mL)、次いでトリフェニルホスフィン (90 mg) およびジイソプロピルアゾ-ジカルボキシレート (DIAD 70 μ L) に溶かし、5分間攪拌した。これに 1, 2, 4-トリアゾール (20 mg) を加え、この反応液を 15 時間攪拌した。さらに、90 mg のトリフェニルホスフィンおよび DIDA (70 μ L) を加え、5分間攪拌した後、1, 2, 4-トリアゾール (60 mg) を加えた。この混合物をさらに 3 時間攪拌した。方法 A による抽出ワークアップを行い、粗製生成物 14 を得た。この物質をジクロロメタン (2 mL) に溶かし、TFA (2 mL) で処理した。30 分後に、溶媒を減圧除去した。トリフェニルホスフィンを除去するために、生成物をジクロロメタンに溶かした後、10% K_2CO_3 溶液と共に攪拌した。この水溶液をジクロロメタン溶液で抽出した。全ての有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムによって注意深く乾燥し、極少量となるまで濃縮した。これに、無水ジエチルエーテル、次いで 2M HCl を含有するエーテル 345 μ L を加えた。HCl 塩 15 を採取し、これをさらに精製することなく使用した。

【0142】

(工程4D:)

ジペプチド 4 (70 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶かし、DIEA (55 μ L) および HBTU (61 mg) で処理し、この混合液を 15 分間攪拌した。HCl 塩 15 を最少量のジクロロメタンに溶かして加えた。この反応液を、一晩攪拌した。通常の抽出ワークアップ方法 A により粗製化合物 16 を得た。この物質を 1 mL CH_2CL_2 に溶かし、1 mL 無水 TFA で処理し、30 分後に溶媒を減圧除去した。

【0143】

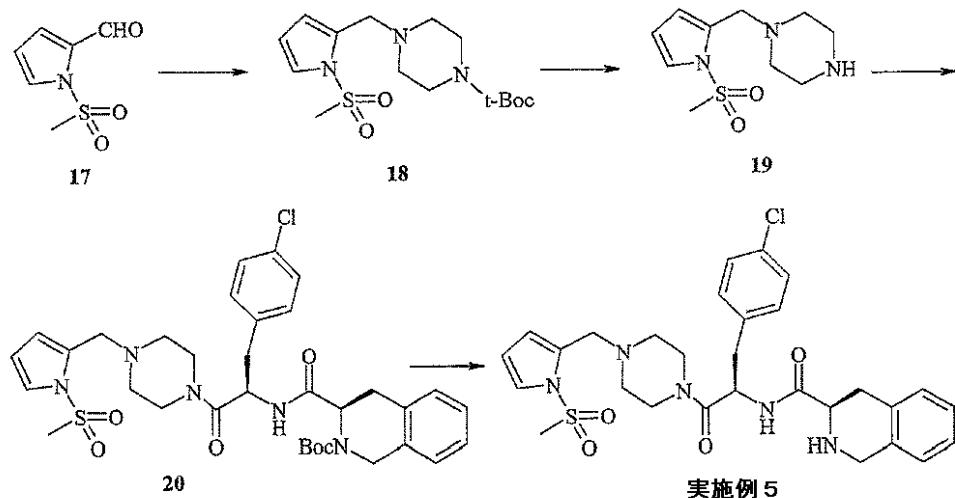
この物質の一部を CH_3CN に溶かし、0.1% TFA を含むアセトニトリル水溶液の勾配で溶出する分取用 $C_{18}HPLC-MS$ クロマトグラフィーを用いて精製した。溶媒蒸発後、TFA 塩として無色油状物の実施例 4 の化合物が得られた。RT = 2.406 分 (勾配 A)、LC-MS ($M+H$) = 604。

【0144】

(実施例 5)

【0145】

【化34】



【0146】

(工程5A:)

10

20

30

40

50

ピロール - 2 - カルボキサルデヒド (1 . 0 1 g) を乾燥 T H F (1 5 m L) に溶かし、水素化ナトリウム (3 0 0 m g) で処理した。この反応液を窒素下で 1 0 分間攪拌した後、塩化メシリ (0 . 5 3 m L) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、 N a H (1 0 0 m g) および塩化メシリ (0 . 2 0 m L) を加え、この反応液をさらに 2 時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を合わせ、無水硫酸マグネシウムによって乾燥し、濃縮して暗色油状物として粗製物 1 7 (2 6 1 m g) を得た。

【 0 1 4 7 】

(工程 5 B)

アルデヒド 1 7 (9 9 m g) および B o c - ピペラジン (1 1 7 m g) を乾燥アセトニトリルに溶かし、5 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、この混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。混合物を窒素気流下に濃縮し、ジクロロメタン (4 m L) および 4 m L の T F A に溶かした。1 時間攪拌後、この混合物を窒素気流下に濃縮し、4 m L のジクロロメタンに溶かし、飽和 N a H C O₃ 溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムによって乾燥し、濃縮して油状の粗製ピペラジン 1 9 (1 4 4 m g) を得た。

【 0 1 4 8 】

(工程 5 C)

ジペプチド 4 (1 8 2 m g) およびピペリジン 1 9 を、1 . 5 m L デシメタノンおよび 0 . 4 m L N M P の混合物に溶かした。これに、H O B t (4 8 m g) および E D C (6 7 m g) を加え、反応液を室温で 1 5 時間攪拌した。抽出後処理 A により粗製化合物 2 0 を得た。

【 0 1 4 9 】

(工程 5 D)

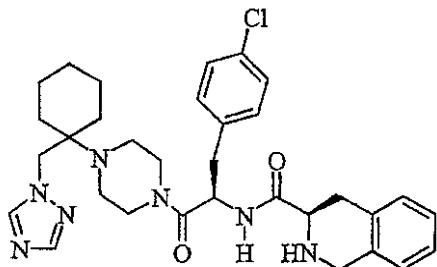
化合物 2 0 を 1 m L のジクロロメタンに溶かし、1 m L の無水 T F A で処理し、3 0 分後に、溶媒を減圧除去した。この物質の一部を C H₃ C N に溶かし、0 . 1 % T F A を含む水中のアセトニトリルの勾配で溶出する調製 C₁ H P L C - M S クロマトグラフィーを用いて精製した。溶媒蒸発後、T F A 塩として無色油状の実施例 5 の化合物を得た。R T = 2 . 3 3 2 分 (勾配 A) 、L C - M S (M + H) = 5 8 4 。

【 0 1 5 0 】

(実施例 6)

【 0 1 5 1 】

【 化 3 5 】



【 0 1 5 2 】

(工程 6 A : ニトリルの合成)

【 0 1 5 3 】

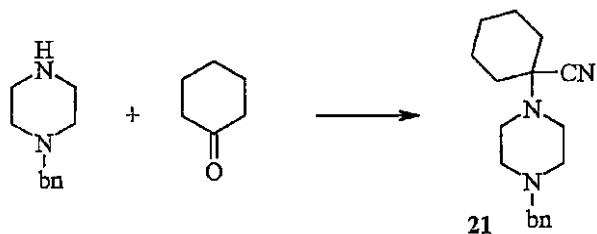
【 化 3 6 】

10

20

30

40



【0154】

10

シクロヘキサン（5.90 mL、56.9 mmol）およびメタ亜硫酸水素ナトリウム（9.80 g、51.6 mmol）を水（200 mL）に溶かし、1時間攪拌した。これに、ベンジル1-ピペラジンカルボキシレート（11.0 mL、57.0 mmol）を加え、攪拌を2時間続けた。シアノ化ナトリウム（2.79 g、56.9 mmol）を加え、この混合物を16時間攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合わせて乾燥（ MgSO_4 ）し、減圧濃縮して白色固体の21を16.4 g（100%）得た：LCMS (MH^+ -HCN、257)。

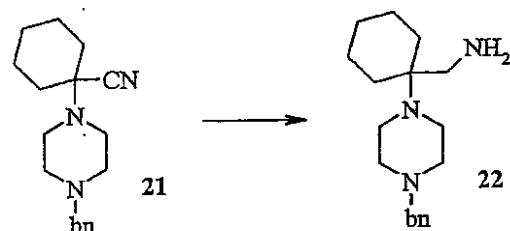
【0155】

20

(工程6B：アミンへの還元)

【0156】

【化37】



30

【0157】

ニトリル21（2.12 g、7.48 mmol）をTHF（50 mL）に溶かし、0℃に冷やした。LAH（1.42 g、37.4 mmol）を15分かけて少しづつ加えた。添加が終わった時、氷浴を取り除き、攪拌を18時間続けた。この混合物を氷浴で冷やして水（1.4 mL）、15%水酸化ナトリウム水溶液、水（4.3 mL）の順にこれらで注意深く処理した後、攪拌を室温で30分間続けた。この混合物を乾燥（ MgSO_4 ）し、ろ過して、固体を酢酸エチルでよく洗浄した。ろ液を合わせて減圧濃縮して無色油状の22を1.97 g（92%）得た。LCMS (MH^+ 、288)。

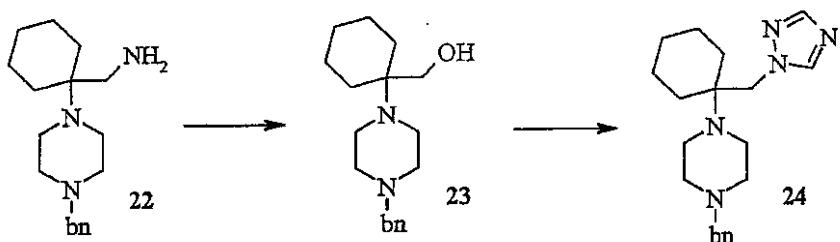
【0158】

40

(工程6C：トリアゾールの合成)

【0159】

【化38】



【0160】

10

アミン 22 (630 mg、2.19 mmol) を水(5 mL)に懸濁し、15%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを10に調節した。これにニトロフェリシアン化ナトリウム二水和物(979 mg、3.29 mmol)を加え、水酸化ナトリウム水溶液を時々加えてpHを9より高く維持しながら、この混合物を60℃に8時間加熱した。次に、混合物を室温まで冷やしてろ過[セライト(Celite)]し、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。抽出液を合わせ、これを乾燥($MgSO_4$)して減圧濃縮し、粗製アルコール23を得た。

【0161】

20

上記物質をジクロロメタン(5 mL)に溶かし、氷浴で冷やしてトリエチルアミン(0.17 mL、1.2 mmol)および塩化メタンスルホニル(0.062 mL、0.80 mmol)で処理した。次に、氷浴を取り除き、この混合液を1時間攪拌し、水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)してろ過した。トリアゾールナトリウム(182 mg、2.00 mmol)を加え、この混合液を密閉ガラス瓶中で50℃、20時間加熱した。次に、この混合物を冷やしてろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、無色油状の24のTFA塩を60 mg 得た。

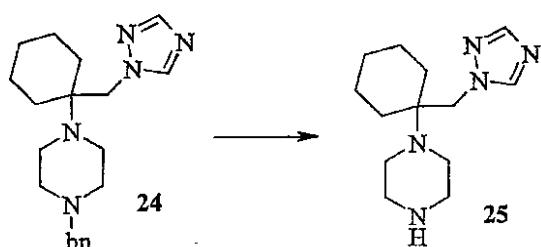
【0162】

(工程6D:ベンジル保護基の除去)

【0163】

【化39】

30



【0164】

40

トリアゾール24(32 mg、0.071 mmol)、ギ酸アンモニウム(15 mg、0.24 mmol)および10%炭素担持パラジウム(15 mg)をエタノール(0.5 mL)中で混合し、密封バイアル中で80℃、90分間加熱した。この混合物を冷やし、減圧濃縮し、メタノール(1 mL)中に溶かし、ろ過[セライト(Celite)]した。次に、このメタノール溶液を減圧濃縮して、25のTFA塩11 mg(33%)を得た。この塩は、さらに精製することなく使用した。

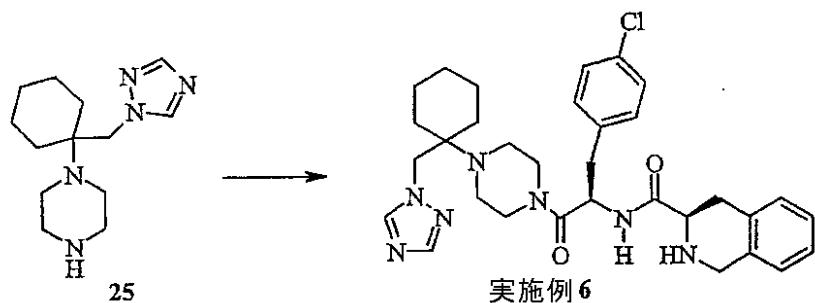
【0165】

(工程6E:ペプチドカップリングおよびBOC保護基の除去)

【0166】

【化40】

50



10

【0167】

トリアゾール 25 (11 mg、0.024 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.028 mL、0.20 mmol)、b o c - D - t i c - p h e - O H (22 mg、0.048 mmol) および H O B t (7 mg、0.052 mmol) で処理した。この混合物を 10 分間攪拌した後、E D C (10 mg、0.052 mmol) で処理した。これを 20 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、T F A (0.5 mL) で処理して 45 分間攪拌した。この混合物を窒素気流下に濃縮し、残渣を分取 H P L C により精製して、白色固体の実施例 6 の化合物を得た。R T = 2.623 分 (勾配 A)、L C - M S (M + H) = 590。

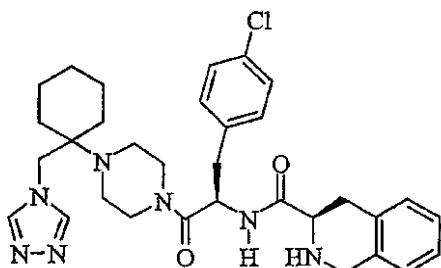
20

【0168】

(実施例 7)

【0169】

【化41】



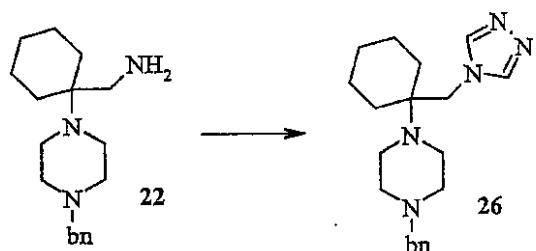
30

【0170】

(工程 7A：トリアゾール形成)

【0171】

【化42】



40

【0172】

アミン 22 (223 mg、0.78 mmol) および N , N - ジメチルホルムアミジンア

50

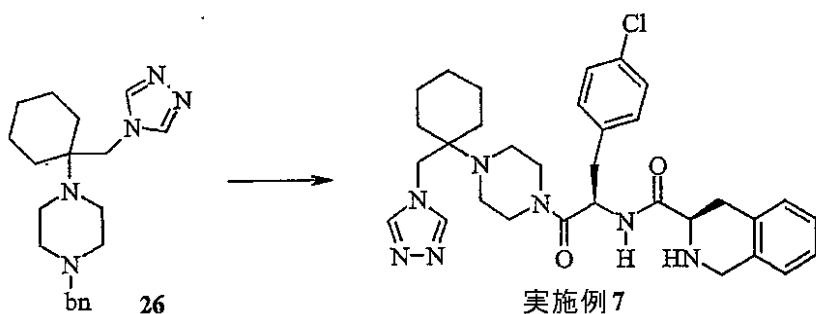
ジンニ塩酸塩(172mg、0.80mmol)をDMF(2mL)中に混合し、150、18時間加熱した。この混合物を冷やし、酢酸エチル(10mL)で希釈して塩化ナトリウム水溶液で4度洗浄した。有機抽出液を乾燥(MgSO₄)し、濃縮して残渣を分取HPLCにより精製し、無色油状の26のTFA塩を得た：LCMS(MH⁺、340)。

【0173】

(工程7B：ベンジル脱保護、ペプチドカップリングおよびBOC脱保護)

【0174】

【化43】



10

20

【0175】

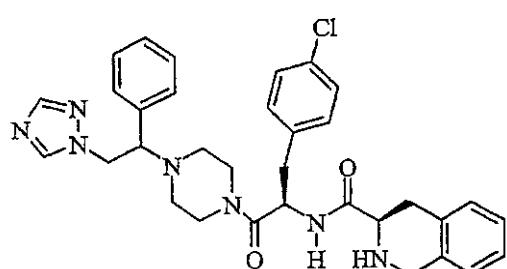
24の実施例6の化合物への変換の場合と類似の様式で、トリアゾール26から実施例7の化合物を生成した。実施例7の化合物：RT = 2.479分(勾配A)、LC-MS(M+H) = 590。

【0176】

(実施例8)

【0177】

【化44】



30

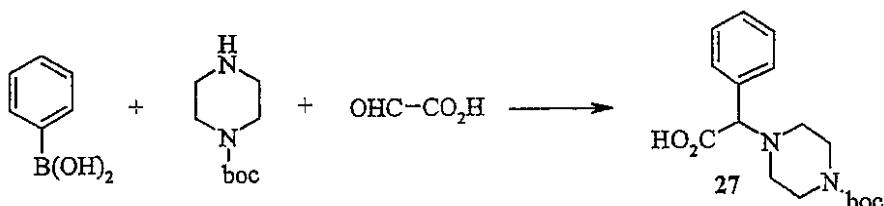
40

【0178】

(工程8A：27の合成)

【0179】

【化45】



10

【0180】

t - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート (100 mg、0.54 mmol) 、グリオキシリ酸一水和物 (50 mg、0.54 mmol) およびベンゼンボロン酸 (66 mg、0.54 mmol) をエタノール (2 mL) 中 50 ℃ 、20 時間加熱した。この混合液を冷やし、減圧濃縮して白色固体の粗製酸 27 を得た。LCMS (MH⁺、321)。

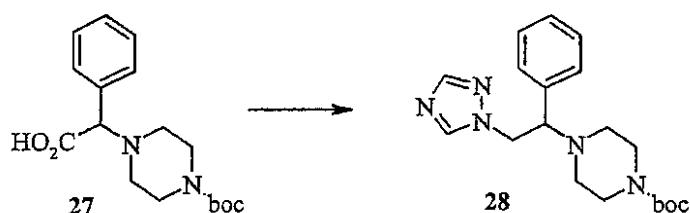
【0181】

(工程 8B : トリアゾールの合成)

【0182】

【化46】

20



【0183】

カルボン酸 27 (173 mg、0.54 mmol) およびトリエチルアミン (0.090 mL、0.64 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、0 ℃ に冷やした。これにクロロギ酸エチル (0.062 mL、0.64 mmol) を加え、氷浴を取り除いて攪拌を 2 時間続けた。この混合物をろ過し、得られた溶液を、水 (1 mL) にホウ化水素ナトリウム (82 mg、2.2 mmol) に懸濁して氷冷、攪拌した懸濁液に加えた。この混合物を 0 ℃ で 1 時間攪拌した後、水 (5 mL) で希釈した。次に、これを酢酸エチルで抽出し、抽出液を合わせて乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、さらに精製することなく使用する粗製アルコールを得た。この物質は、2 を 2 に変換するのと同じ方法を用いてトリアゾール 28 に変換した。

【0184】

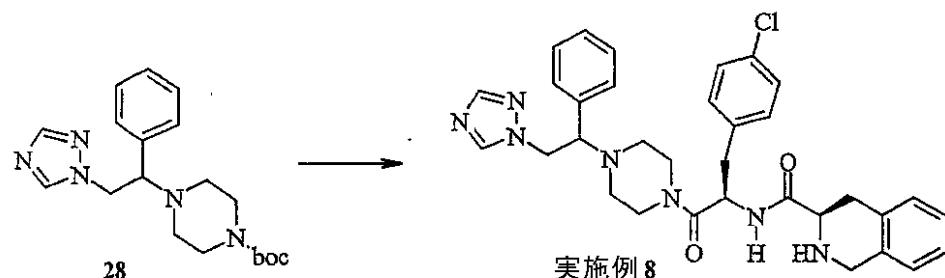
(工程 8C : ジペプチドの合成)

30

【0185】

【化47】

40



10

【0186】

トリアゾール 28 (30 mg、0.083 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶かし、TFA (0.5 mL) で処理して 45 分間攪拌した。この混合物を減圧濃縮して、実施例 6 の化合物への 2 の変換と類似の様式で実施例 8 の化合物へ変換される脱保護ピペラジンの TFA 塩を得た。実施例 8 の化合物：RT = 2.283 分 (勾配 A)、LC-MS (M+H) = 598。

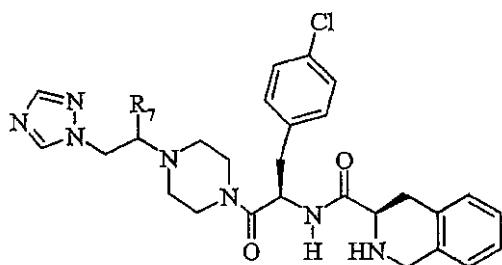
【0187】

上記に一般的手順によって、以下の化合物も合成した。

【0188】

【化48】

20



実施例	R ₇	MW	MS イオン	保持
8-1	Ph	598.1	598	2.283
8-2	4-OMe-Ph	628.2	628	2.299
8-3	1-ナフチル	648.2	548	2.708
8-4	4-SMe-Ph	644.2	644	2.676
8-5	2-ナフチル	648.2	648	2.709
8-6	4-t-ブチル-Ph	654.3	654	2.547
8-7	3-Ph-Ph	674.2	674	2.541
8-8	5-イソプロピル-2-OMe-Ph	670.3	670	2.503
8-9	2,5-ジメチル-Ph	626.2	626	2.435
8-10	Ph-CH ₂ CH ₂ -	626.2	626	2.4
8-11	2-フラン	592.1	592	2.209

30

40

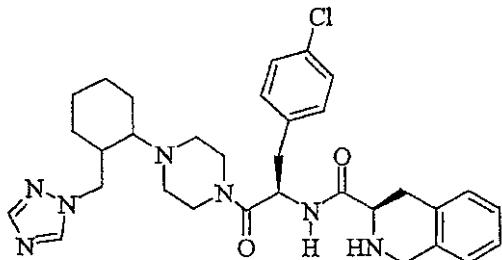
【0189】

50

(実施例 9)

【0190】

【化49】



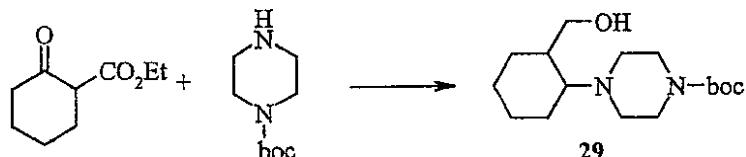
10

【0191】

(工程9A)

【0192】

【化50】



20

【0193】

t-ブチル1-ピペラジンカルボキシレート(5.08 g、27.3 mmol)エチル2-シクロヘキサンカルボキシレート(4.35 mL、27.2 mmol)および酢酸(10滴)をD M F(25 mL)に溶かし、20分間攪拌した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.41 g、38.4 mmol)を加え、この混合物を55°で16時間加熱した。この反応混合物を冷やし、酢酸エチル(75 mL)中に注ぎ、水(75 mL)、次いで塩化ナトリウム水溶液(3×75 mL)で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮して粗製エステル6.26 gを得た。この物質の一部(2.02 g、約5.93 mmol)を、T H F(5 mL)に溶かし、T H F(10 mL)中のL H A(1.13 g、29.8 mmol)の氷冷し攪拌した懸濁液に加えた。添加が完了した時、氷浴を取り除き、攪拌を1時間続けた。この混合物を激しく攪拌しながら水(1.1 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(1.1 mL)、水(3.4 mL)で注意深く処理した。得られた懸濁液は、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧濃縮して黄色油状の粗製29を1.79 g得た。L C M S(MH⁺、299)。

【0194】

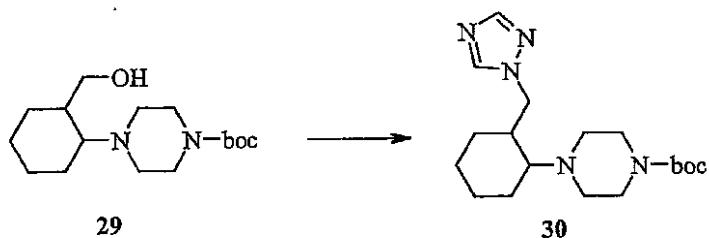
(工程9B: チアゾールの合成)

【0195】

【化51】

30

40



10

【 0 1 9 6 】

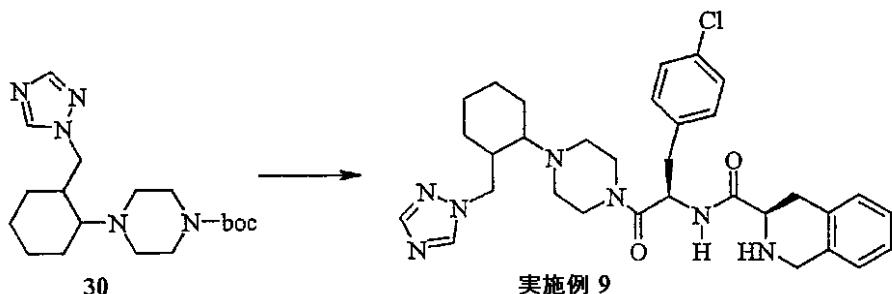
23を24に変換したのと類似の様式で、アルコール29をトリアゾール30に変換した。
。

(0 1 9 7)

(工程9C: ジペプチドの合成)

〔 0 1 9 8 〕

【化 5 2】



20

[0 1 9 9]

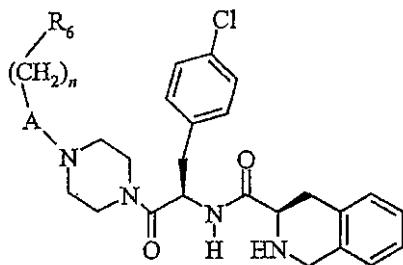
28を実施例8の化合物へ変換したのと同じ手順を用いて、トリアゾール30を実施例9の化合物に変換した。実施例9の化合物: R T = 2.389分(勾配A)、L C - M S (M + H) = 590。

[0 2 0 0]

上記の一般的手順によって、以下の化合物も合成した。

[0 2 0 1]

【化 5 3】



実施例	$-\text{A}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6$	MW	MSイオン	保持
9-1		590.2	590	2.389
9-2		602.2	602	2.134
9-3		602.2	602	2.163
9-4		576.1	576	2.349
9-5		576.1	576	2.338

10

20

30

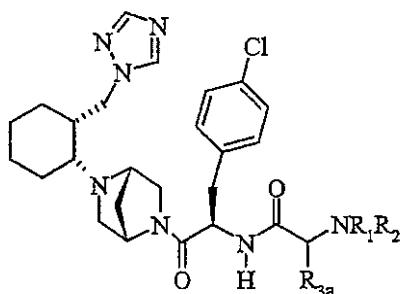
40

【0202】

出発物質として t -ブチル 1-ピペラジンカルボキシレートの代わりに (1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを用いると、以下の化合物が得られた。

【0203】

【化54】



実施例	$-\text{CHR}_{3a}\text{NR}_1\text{R}_2$	MW	MSイオン	保持
9-6		602.2	602	2.396

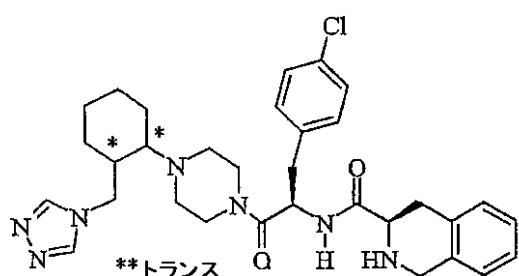
【0204】

(実施例10-13)

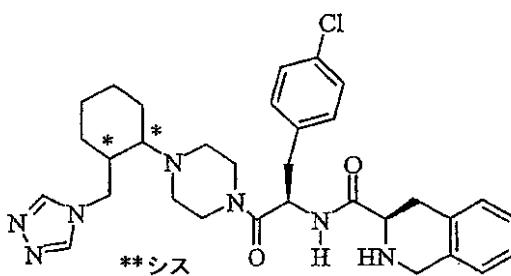
50

【0205】

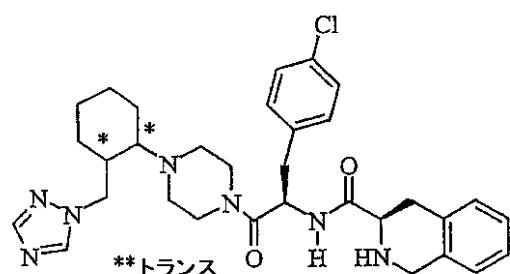
【化55】



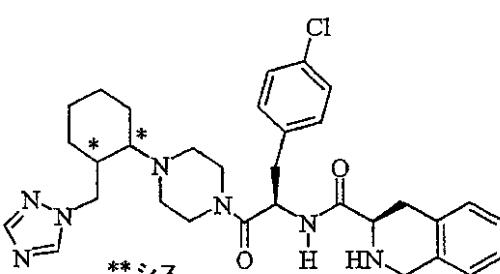
実施例 10



実施例 11



実施例 12



実施例 13

10

20

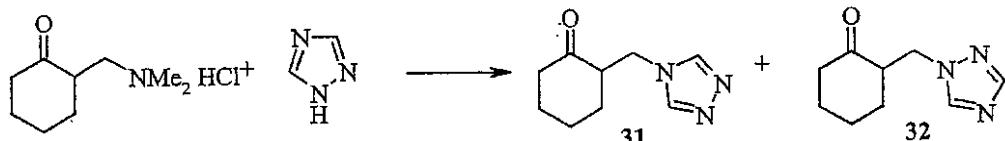
30

【0206】

(工程 10A : ケト - トリアゾールの合成)

【0207】

【化56】



【0208】

トリアゾール (9.01 g、130 mmol) および 2-(ジメチルアミノメチル)-1-シクロヘキサン (5.00 g、26.0 mmol) を 1:1 エタノール - 水 (80 mL) 中に 4 時間還流した。この混合物を濃縮してジクロロメタン (30 mL) に溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) して再び濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン中 1-5% メタノールで溶出) により精製して無色油状の 32 を 2.04 g (44%) および白色粉末の 31 を 0.759 g (16%) 得た。トリアゾール 31 : LCMS (MH^+ 、180)。トリアゾール 32 : LCMS (MH^+ 、180)。

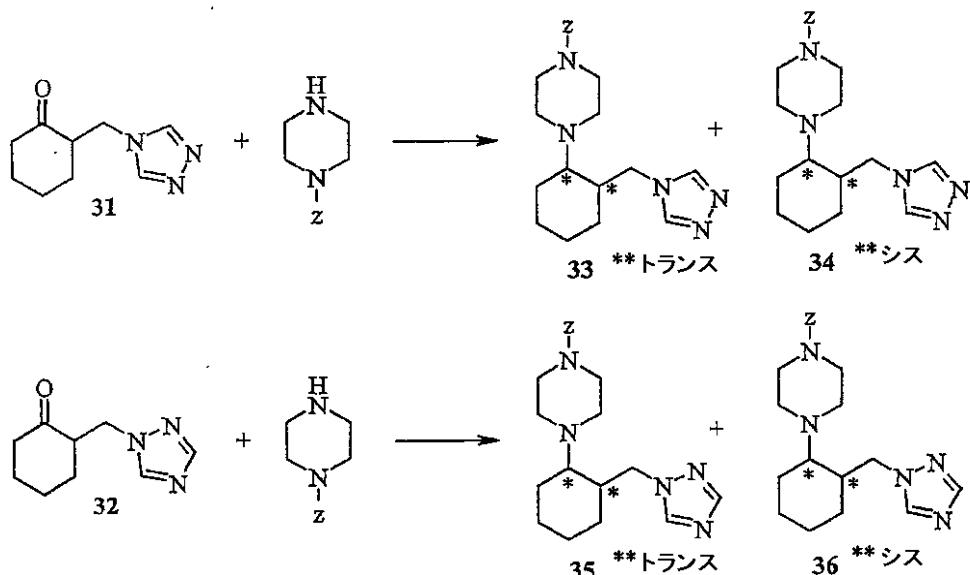
40

【0209】

(工程 10B : 還元的アミノ化)

【0210】

【化57】



【0211】

ケトン 31 (100 mg、0.56 mmol) およびベンジル 1 - ピペラジンカルボキシレート (0.32 mL、1.66 mmol) をジクロロメタン (6 mL) に溶かし、0 に冷やした。これに塩化チタン (IV) の 1.0 M ジクロロメタン溶液 (0.56 mL、0.56 mmol) を加え、この混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で 3 時間攪拌した。これに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (141 mg、2.24 mmol) をイソプロパノール (6 mL) に溶かした溶液を加え、攪拌を 20 時間続けた。水 (1 mL) を加えて、この混合物を 5 分間攪拌し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶かし、塩化ナトリウム水溶液で洗浄して乾燥 ($MgSO_4$) し、再び濃縮した。残渣は分取 HPLC により精製し、いずれも無色油状の、33 の TFA 塩 28 mg (10%) および 34 の TFA 塩 22 mg (8%) を得た。

【0212】

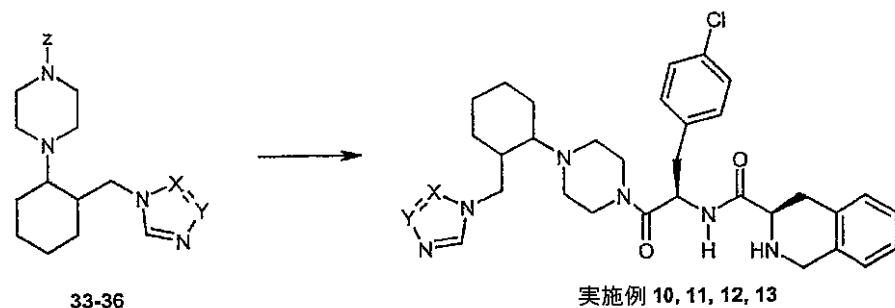
トリアゾール 35 および 36 は 32 から同様の様式で合成した。

【0213】

(工程 10 C : 実施例 10 - 13 の合成)

【0214】

【化 58】



【0215】

24 の実施例 6 の化合物への変換の場合と類似の様式で、トリアゾール 33 から 36 までの実施例 10 - 13 の化合物をそれぞれ合成した。実施例 10 の化合物 : RT = 2.41 8 分 (勾配 A)、LC-MS (M+H) = 590。実施例 11 の化合物 : RT = 2.33 9 分 (勾配 A)、LC-MS (M+H) = 590。実施例 12 の化合物 : RT = 2.50 2 分 (勾配 A)、LC-MS (M+H) = 590。実施例 13 の化合物 : RT = 2.44 50

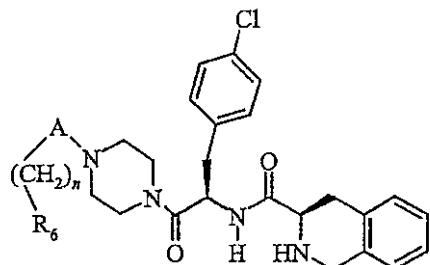
9分(勾配A)、LC-MS(M+H)=590。

【0216】

上記の一般的手順によって、以下の化合物も合成した。

【0217】

【化59】



実施例	-A-(CH ₂) _n -R ₆	MW	MSイオン	保持
10		590.2	590	2.418
11		590.2	590	2.339
12		590.2	590	2.191
13		590.2	590	2.168

【0218】

(実施例14)

【0219】

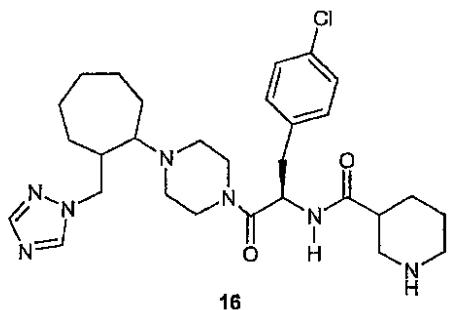
【化60】

10

20

30

40



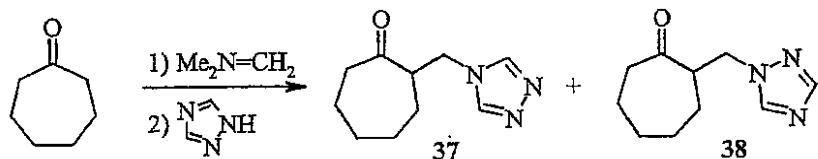
10

【0220】

(工程14A:ケト-トリアゾール37および38の合成)

【0221】

【化61】



【0222】

シクロヘプタノン(2.60 mL、22.0 mmol)および塩化ジメチルメチレンアンモニウム(1.87 g、20.0 mmol)をアセトニトリル(10 mL)中に懸濁し、封管中100°で1時間加熱した。この混合物を冷却し、生じた固体をろ過により単離した(1.82 g)。この物質をトリアゾール(1.83 g、26.5 mmol)と混合し、1:1エタノール-水(20 mL)中100°で4時間還流加熱した。この混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタンに溶かし、塩化ナトリウム水溶液で洗浄して乾燥(MgSO₄)し、再び濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中2-5%メタノールで溶出)により精製して無色油状の37を337 mg(9%)を得た:¹H-NMR(300 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.89(s, 1H), 4.54(dd, J = 13.7, 8.0 Hz, 1H), 4.09(dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 3.38-3.28(m, 1H), 2.45-3.40(m, 2H), 1.98-1.45(m, 6H), 1.37-1.20(m, 2H); LCMS 194(MH⁺)。化合物38は白色粉末として回収した:mp 80-82; ¹H-NMR(300 MHz) δ 8.17(s, 2H), 4.39(dd, J = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 4.02(dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 3.06-2.97(m, 1H), 2.55-2.37(m, 2H), 1.97-1.76(m, 3H), 1.73-1.47(m, 3H) 1.42-1.23(m, 2H); LCMS 194(MH⁺)。

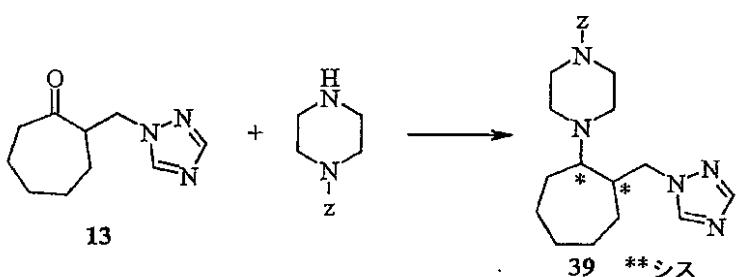
30 40

【0223】

(工程14B:還元的アミノ化)

【0224】

【化62】



10

[0 2 2 5]

ケトン 38 (100 mg、0.52 mmol) およびベンジル 1-ピペラジンカルボキシレート (0.32 mL、1.66 mmol) をジクロロメタン (6 mL) に溶かし、0 に冷やした。これに塩化チタン (IV) の 1.0 M デシメトロメタン溶液 (0.52 mL、0.52 mmol) を加え、この混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で 3 時間攪拌した。これに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (111 mg、1.77 mmol) をイソプロパノール (6 mL) に溶かした溶液を加え、攪拌を 20 時間続けた。水 (1 mL) を加えて、この混合物を 5 分間攪拌し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣を調製 TLC により精製して無色油状の化合物 39 を 15 mg (7%) 得た：¹H-NMR (300 MHz) δ 8.08 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.37 - 7.25 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.49 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1 H), 3.55 - 3.42 (m, 5 H), 2.70 - 2.62 (m, 2 H), 2.36 - 2.21 (m, 3 H), 2.13 - 2.11 (m, 1 H), 1.74 - 1.70 (m, 2 H), 1.53 - 1.25 (m, 8 H); LCMS 398 (M⁺)。

[0 2 2 6]

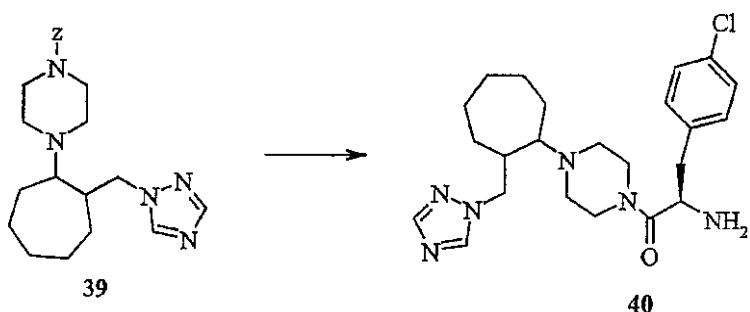
(工程14C: アミド結合形成および脱保護)

[0 2 2 7]

【化 6.3】

20

30



40

[0 2 2 8]

トリアゾール39(540mg、1.49mmol)、ギ酸アンモニウム(500mg、8.0mmol)および10%炭素担持パラジウム(500mg)をエタノール(15mL)中で混合し、封管中で80、10分間加熱した。この混合物を冷やし、ろ過[セライト(Celite)]した。次に、この溶液を減圧濃縮した。ブチルオキシカルボニル(boc)で保護された化合物の場合、この基は、ジクロロメタンにこの物質を溶かし、等量のTFAを加え、室温で45分間攪拌することによって除去した。減圧濃縮により、直接次の工程に使用する脱保護アミンのTFA塩を得た。

【 0 2 2 9 】

上記からの残渣をジクロロメタン(15mL)に溶かし、トリエチルアミン(1.0mL)50

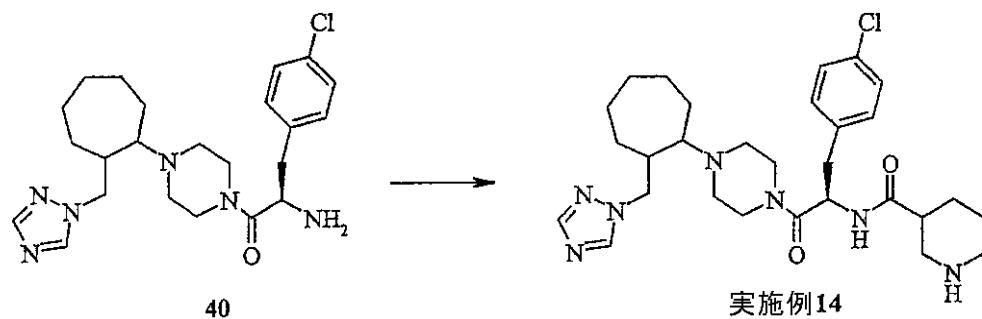
、7.4 mmol)、boc-D-phe(4-C1)-OH(445mg、1.49mmol)およびHOBt(221mg、1.63mmol)で処理した。この混合物を10分間攪拌し、EDC(313mg、1.63mmol)で処理した。これを20時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)して減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)により精製して目的のアミド218mg(27%)を得た:LCMS(MH⁺、545)。この物質をDCMに溶かし、TFA(15mL)で処理して45分間攪拌した。この混合物を減圧濃縮して淡黄色油状の40を得た。

[0 2 3 0]

(工程14D: アミド結合形成および脱保護)

【 0 2 3 1 】

【化 6 4】



【 0 2 3 2 】

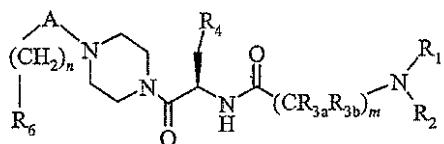
工程 1 4 C において 3 9 から 4 0 への変換に用いたのと同じ手順によって、4 0 および boc-保護ニペコチン酸から実施例 1 4 を合成した。実施例 1 4 : LCMS (t_R 、2.188 (勾配 A)) 556 (MH⁺)。

【 0 2 3 3 】

上記の一般手順によって、以下の化合物も作製した。

【 0 2 3 4 】

【化 6 5】



実施例	-A-(CH ₂) _n -R ₆	R ₄		MW	MS イオン	保持時間
14-1		4-Cl-Ph		556.2	556	2.188
14-2		4-Cl-Ph		604.2	604	2.458
14-3		4-Cl-Ph		516.1	516	2.405
14-4		4-Cl-Ph		502.1	502	2.157
14-5		4-Cl-Ph		530.1	530	2.117
14-6		4-Cl-Ph		487.0	487	2.301
14-7		3,4-ジ-Cl-Ph		550.5	550	2.191
14-8		2,4-ジ-Cl-Ph		550.5	550	2.194
14-9		Ph		481.6	482	2.048
14-10		4-Cl-Ph		550.1	550	2.261
14-11		4-Cl-Ph		556.2	556	2.222
14-12		4-Cl-Ph		528.1	528	2.195

10

20

30

14-13		4-Cl-Ph		556.2	556	2.189
14-14		3,4-ジ-Cl-Ph		590.6	590	2.23
14-15		2,4-ジ-Cl-Ph		590.6	590	2.225
14-16		Ph		521.7	522	2.231
14-17		4-Cl-Ph		570.2	570	2.269
14-18		4-Cl-Ph		553.1	553	2.167
14-19		4-Cl-Ph		606.2	606	2.269
14-20		4-Cl-Ph		531.1	531	2.096
14-21		4-Cl-Ph		650.3	650	2.335
14-22		4-Cl-Ph		606.2	606	2.478
14-23		4-Cl-Ph		608.2	608	2.392
14-24		4-Cl-Ph		592.1	592	2.346
14-25		4-Cl-Ph		604.2	604	2.43

10

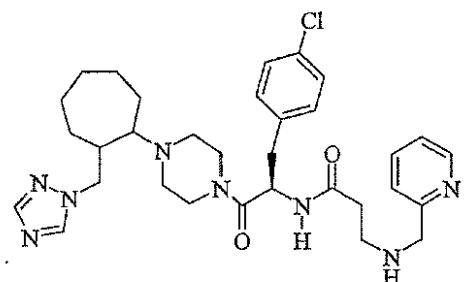
20

30

(実施例 15)

【0 2 3 5】

【化 6 6】



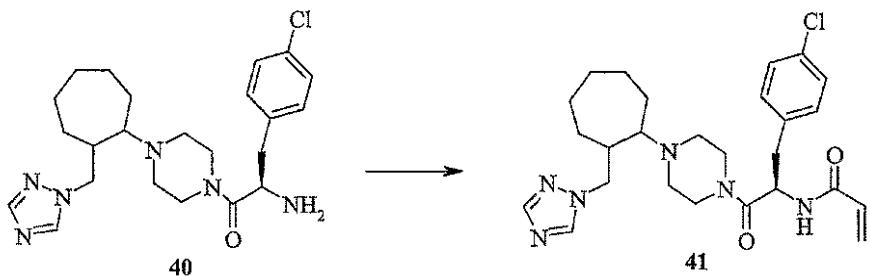
40

【0 2 3 6】

(工程 15A : アクリルアミド 4-1 の形成)

【0 2 3 7】

【化 6 7】



【0238】

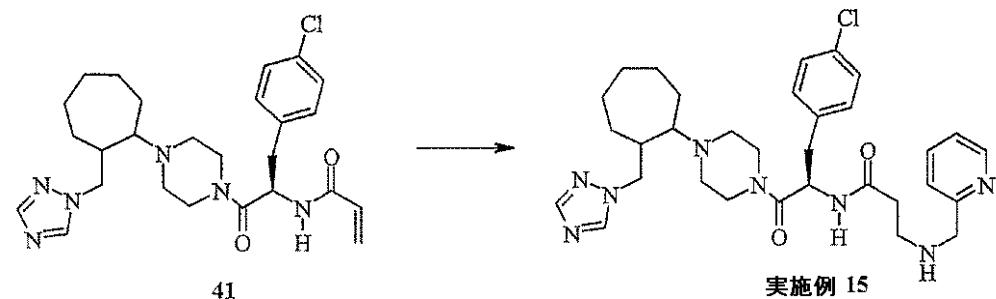
化合物40(0.37mmol)をDCM(5mL)に溶かし、TEA(0.26mL)で処理して0に冷やした。これに塩化アクリロイル(0.036mL、0.44mmol)を加え、氷浴を取り除いて攪拌を20時間続けた。この混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ入れ、DCMで抽出した。抽出液を合わせて乾燥(MgSO₄)し、濃縮して白色泡状の粗製41を得た: LCMS(MH⁺、499)。

【0239】

(工程15B: 41への2-(アミノメチル)ピリジンの付加)

【0240】

【化68】



【0241】

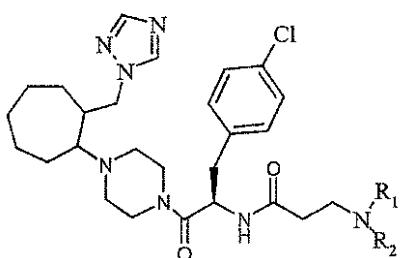
アクリルアミド22(20mg、0.040mmol)をメタノール(1mL)に溶かし、これに2-(アミノメチル)ピリジン(2滴)を添加し、この混合物を封管中80で20時間過熱した。この混合物を室温まで冷やし、分取用HPLCにより直接精製して無色油状の例15を得た: LCMS(t_R 2.215分(勾配A); MH⁺ 607)。

【0242】

上記の一般手順によって、以下の化合物も作製した。

【0243】

【化69】



実施例	-NR ₁ R ₂	MW	MS イオン	保持時間
15-1		638.2	638	2.315
15-2		632.2	632	2.3
15-3		607.2	607	2.215
15-4		670.3	670	2.369
15-5		624.2	624	2.348
15-6		632.2	632	2.504

10

20

30

40

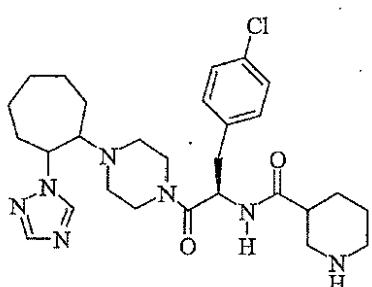
50

【0244】

(実施例16)

【0245】

【化70】

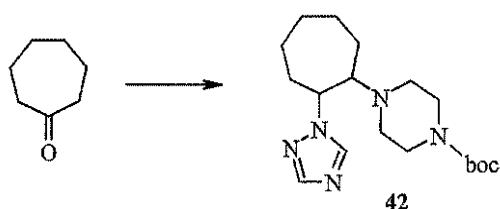


【0246】

(工程16A: ケト-トリアゾール42の合成)

【0247】

【化71】



【 0 2 4 8 】

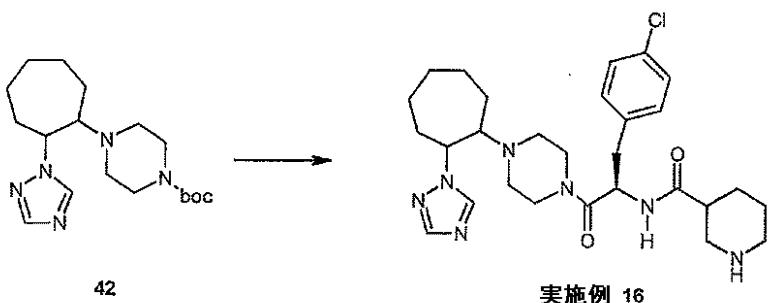
シクロヘプタノン（5.30 mL、47.7 mmol）を酢酸（5 mL）および水（7 mL）に溶かし、60℃に温めた。これに臭素（2.20 mL、42.9 mmol）を10分かけて添加した。加熱を40分間続けた後、この混合物を室温まで冷やし、炭酸カリウム（10 g）を注意深く加えた。この混合物を水中に注ぎ、DCMで抽出し、抽出液を合わせて、乾燥（MgSO₄）し、濃縮した。残渣を、アセトン（200 mL）中の1,2,4-トリアゾール（3.42 g、49.5 mmol）および炭酸カリウム（9.24 g、66.9 mmol）と混合し、この混合物を60℃で20時間加熱した。この混合物をろ過し、濃縮し、DCMに取り、塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、そして再び濃縮した。残渣をエーテルから結晶化して、白色粉末状の42を1.70 g（20%）得た：LCMS（MH⁺、180）。

(0 2 4 9)

(工 程 1 6 B)

[0 2 5 0]

【化 7 2】



【 0 2 5 1 】

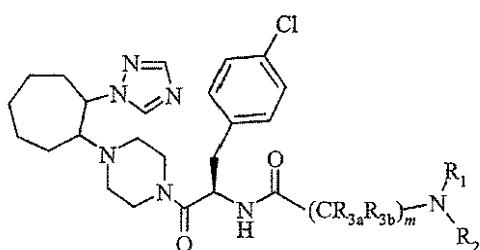
工程 14c および 14d に示した化合物 39 から実施例 14への変換と同様にして、トリアゾール 42 から実施例 16 を合成した。実施例 16 : LCMS (t_R 、2.433 (勾配 A)) 542 (MH⁺)。

[0 2 5 2]

上記の一般手順によって、以下の化合物も作製した。

(0 2 5 3)

【化 7 3】



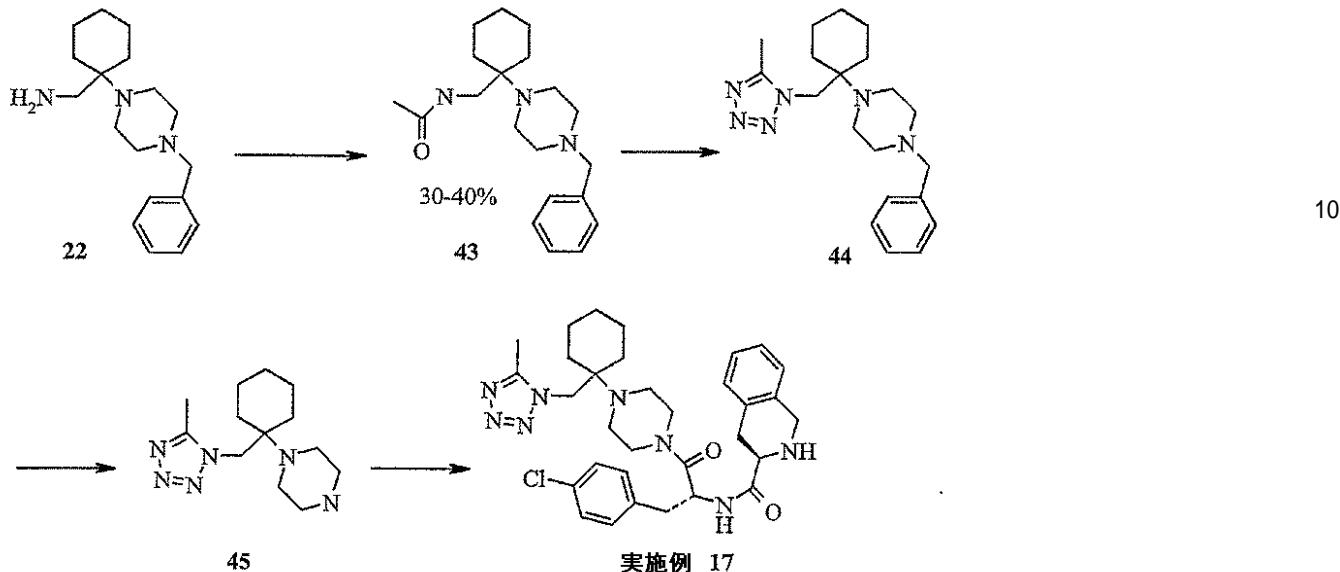
実施例	$-(CR_{3a}R_{3b})_m-NR_1R_2$	MW	MS イオン	保持時間
16-1	$-CH_2CH_2NH_2$	502.1	502	2.41
16-2		542.1	542	2.433
16-3		590.2	590	2.478

【0254】

(実施例17)

【0255】

【化74】



【0256】

(工程17A)

4 mLの無水酢酸と0.5 mLのTEAとの混合物に化合物22(実施例6参照、M.W. 287、1.4 mmol、0.4 g)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、CHCl₃、MeOH、酢酸エチルおよび水酸化アンモニウムの混合物を用いて調製TLCプレート(4プレート)により精製した。化合物43を調製薄層クロマトグラフィーにより精製し、油状物として単離した。¹H NMR(CDCl₃)，δ=1.19~1.82(m,10H), 2.00(s,3H), 2.71(m,4H), 2.91(m,4H), 3.43(d,2H), 3.68(s,2H), 7.24~7.32(m,5H,芳香族)。

30

【0257】

(工程17B)

5 mLの乾燥アセトニトリルに43(80 mg, 0.24 mmol)、トリフルオロスルホニル無水物(0.08 g, 1.2当量)およびアジ化ナトリウム(0.02 g, 1.2当量)を加えた。この反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を5 mLのCH₂Cl₂および5 mLの飽和NaHCO₃によって抽出し、Na₂SO₄により乾燥し、濃縮して44を得た。

【0258】

(工程17C)

10 mLのエタノールに粗製44および0.6 gのギ酸アンモニウム、次いで0.2 gの20%W炭素担持Pdを加えた。この混合物を密封し、80°Cで2時間加熱した。この混合物をセライトでろ過し、濃縮して40 mg(62%2工程)の45を得た。¹H NMR(CDCl₃)，δ=1.2~1.8(m,10H), 2.59(s,2H), 2.89~3.31(m,8H), 3.86(s,3H)。

40

【0259】

(工程17D)

工程14cおよび14dで前述した通りに、45のD-pCl-Phe-D-Tic-Bocジペプチドへのカップリング、脱保護ならびにHPLC精製を行うと、実施例17が得られた。

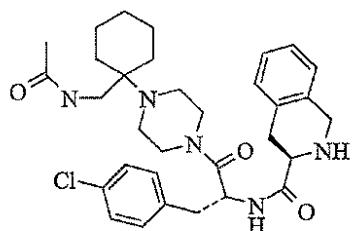
【0260】

50

(実施例 18)

【0261】

【化75】



実施例 18

10

【0262】

10 mL のエタノールに 43 および 0.6 g のギ酸アンモニウム、次いで 0.2 g の 20 % W 炭素担持 Pd を加えた。この混合物を密封し、80 °C で 2 時間加熱した。この混合物をセライトでろ過し、濃縮して 40 mg の脱保護中間体を得た。¹H NMR (CDCl₃)，δ = 1.2 ~ 1.8 (m, 10H), 2.01 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 3.44 ~ 3.55 (m, 8H)。前述した通りに、この中間体の D - p C l - Ph e - D - T i c - B o c ジペプチドへのカップリング、脱保護ならびに HPLC 精製を行うと、実施例 18 が得られた。

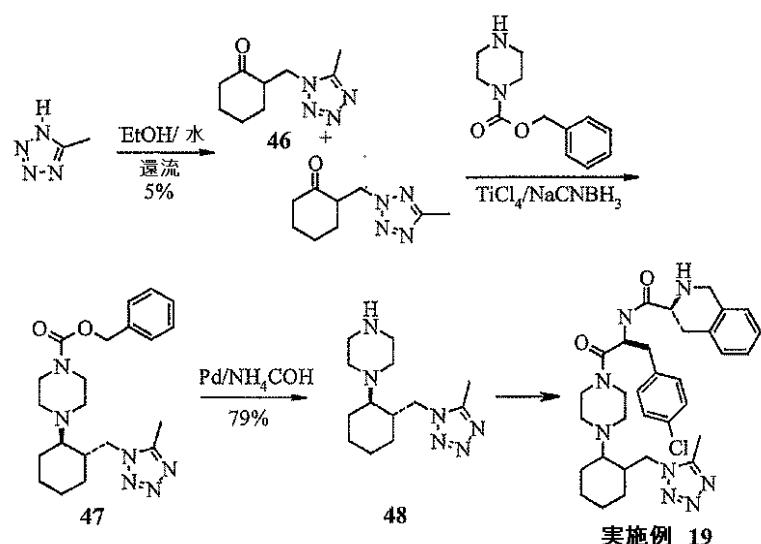
【0263】

20

(実施例 19)

【0264】

【化76】



30

実施例 19

【0265】

(工程 19A)

40

10 mL / 10 mL の水 / EtOH の混合液に、2-(ジメチルアミノメチル)-1-シクロヘキサン (1.5 g、7.8 mmol) およびメチル-テトラゾール (2.6 g、31.2 mmol、4 当量) を加えた。この反応混合物を 6 時間還流した。この反応混合物を乾燥し、20 mL ブラインおよび 20 mL CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥し、濃縮して Jones カラム (10 g、23 分で、ヘキサン中 0 ~ 80 % の酢酸エチル) で精製した。透明油状の化合物 46 が得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)，δ = 1.43 ~ 1.48 (m, 1H), 1.66 ~ 1.70 (m, 3H), 1.88 ~ 1.90 (m, 3H), 2.11 ~ 2.20 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.11 ~ 3.12 (m, 1H), 4.42 ~ 4.49 (dd, 1H), 4.95 ~ 5.02 (dd, 1H)。

50

【0266】

(工程19B)

0 の 10 mL CH₂Cl₂ に 46 (0.11 g, M.W. 194, 0.57 mmol) および Cbz ピペラジン (0.35 mL, 1.6 mmol, 2.5 当量)、次いで TiCl₄ (0.6 mL, 1.0 M 溶液) を加えた。この反応混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。これに NaCN-BH₃ のイソプロパノール溶液 (7 mL 中 0.14 g) を加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、4 個のプレ (prep)-TLC プレートに直接充填した。プレートを、850 / 150 / 2 の CHCl₃ / MeOH / NH₃ により溶出し、適当なバンドを切って溶出させ、濃縮して透明油状の 47 を 140 mg 得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)，= 1.25 ~ 2.59 (m, 16 H), 2.52 (s, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.78 (dd, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 7.36 (s, 5 H)。

【0267】

(工程19C)

5 mL の EtOH に 47 (130 mg, M.W. 398, 0.33 mmol)、ギ酸アンモニウム (200 mg) および 50 mg の 10 % 炭素担持 Pd を加えた。この混合物を 80 で 1 時間加熱した。この混合物を 50 マイクロ A ディスクを用いてろ過し、濃縮して透明油状の 48 を 68 mg 得た。

【0268】

(工程19D)

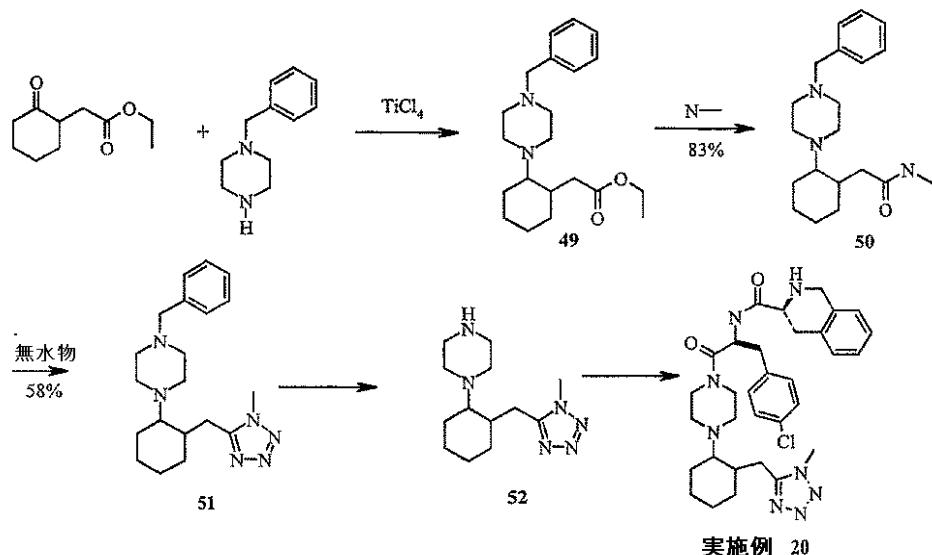
前述した通りに、48 の D-pCl-Phe-D-Tic-Boc ジペプチドへのカップリング、脱保護ならびに HPLC 精製を行うと、実施例 19 が得られた。

【0269】

(実施例20)

【0270】

【化77】



【0271】

(工程20A)

出発物質としてベンジルピペラジンおよび 2-シクロヘキサノン酢酸エチルを用いる工程 19B の方法によって化合物 49 が得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)，= 1.21 ~ 1.26 (t, 3 H), 1.13 ~ 2.61 (m, 19 H), 3.49 (s, 2 H), 4.05 ~ 4.12 (q, 2 H), 7.29 (m, 5 H)。

【0272】

(工程20B)

50

メチルアミンの 1 . 0 M メタノール溶液 1 0 m L に N a O M e および化合物 4 9 (0 . 3 g、M . W . 3 4 4、0 . 8 7 m m o l) を加えた。この反応混合物を密封して 7 0 °C で 2 日間加熱した。この反応混合物を濃縮し、9 5 / 5 の C H₂ C l₂ / M e O H を用いて 3 個のプレ - T L C プレートにより精製した。白色固体の化合物 5 0 (2 4 0 m g、収率 8 3 . 6 %) が得られた。¹ H N M R (3 0 0 M H z, C D C l₃), δ = 1 . 1 9 ~ 2 . 7 6 (m , 1 8 H) , 2 . 9 5 ~ 2 . 9 6 (d , 2 H) , 3 . 3 . 5 0 ~ 3 . 5 1 (d , 3 H) , 5 . 2 9 (s , 2 H) , 7 . 2 9 (m , 5 H) 。

【 0 2 7 3 】

(工程 2 0 C)

4 m L の C H₃ C N に N a N₃ (3 0 m g、6 5、0 . 3 1 m m o l) 、(C F₃ S O₂)₂ O (8 2 m g、0 . 3 m m o l) および 5 0 (8 0 m g、M . W . 3 2 9、0 . 2 4 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。L C - M S が 6 0 % の反応を示したので、さらに 5 0 m g の N a N₃ および 1 0 0 μ L 無水物を加え、反応液をもう 1 日間攪拌した。反応液を L C - M S により精製して 5 0 m g の化合物 5 1 を得た (収率 5 8 %) 。

【 0 2 7 4 】

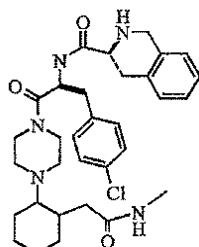
前述のようにして 5 1 の脱保護およびジペプチドとのカップリング、次いで B o c 脱保護および H P L C 精製を行うと、実施例 2 0 が得られた (T_R 2 . 4 5 、 M S 6 0 5) 。

【 0 2 7 5 】

(実施例 2 1)

【 0 2 7 6 】

【 化 7 8 】



実施例 21

20

30

【 0 2 7 7 】

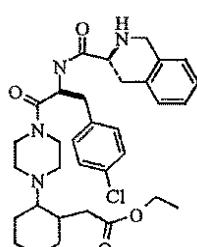
前述のようにして、アミド 5 0 の転移触媒水素添加を介したベンジル脱保護、対応ジペプチドへのカップリング、B o c - 脱保護および H P L C 精製を行うと、実施例 2 1 が生成した (T_R 2 . 4 3 、 M S 5 8 0) 。

【 0 2 7 8 】

(実施例 2 2)

【 0 2 7 9 】

【 化 7 9 】



実施例 22

40

【 0 2 8 0 】

前述のようにして、エステル 4 9 の転移触媒水素添加を介したベンジル脱保護、対応ジペプチドへのカップリング、B o c - 脱保護および H P L C 精製を行うと、実施例 2 2 が生

50

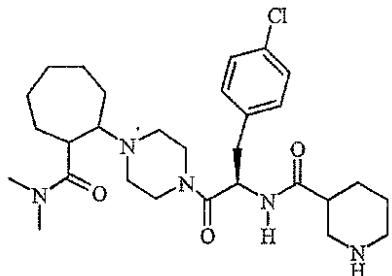
成した (T_R 2.55, M_S 595)。

【0281】

(実施例23)

【0282】

【化80】



10

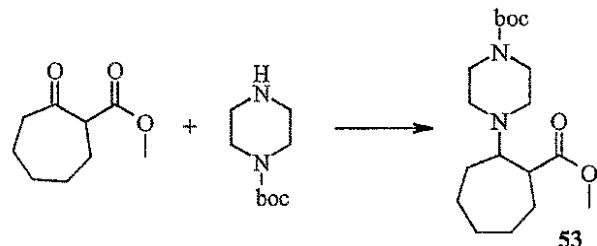
実施例 23

【0283】

(工程23A: メチルエステル53の合成)

【0284】

【化81】



20

【0285】

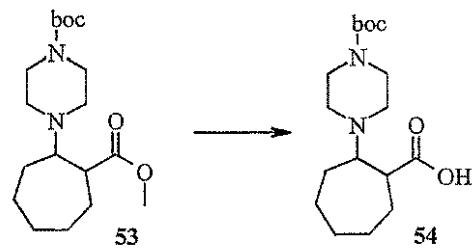
工程14Bの方法を用いて2-(メトキシカルボニル)シクロヘプタノンから化合物53を調製した。化合物53: LCMS 341 (MH⁺)。

【0286】

(工程23B: メチルエステルのけん化)

【0287】

【化82】



30

40

【0288】

メチルエステル(500mg、1.47mmol)を4mLの1,4-ジオキサンに溶かし、水酸化リチウム溶液(0.5mLの水に617mg、14.7mmol)を加えた。この混合物を一晩還流加熱した。反応液を冷やし、濃縮し、ジクロロメタンに溶かして5%クエン酸で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、蒸発させて54を380mg(80%)得た: LCMS 327 (MH⁺)。

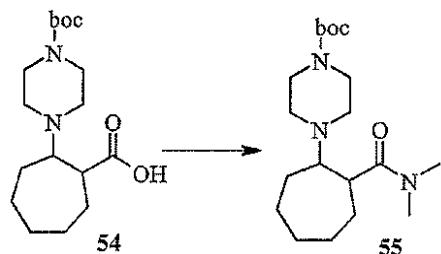
【0289】

(工程23C: 化合物55の合成)

【0290】

50

【化83】



【0291】

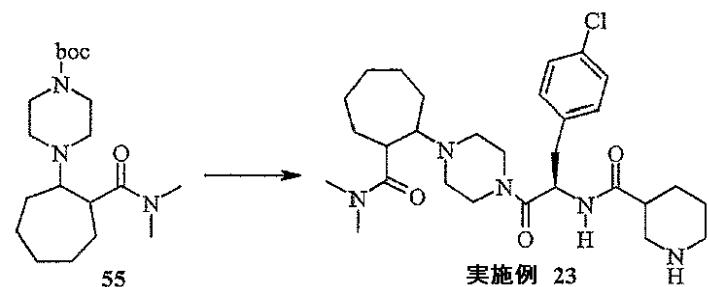
カルボン酸 54 (25 mg、0.080 mmol) をジクロロメタンに溶かした。これに T E A (0.022 mL、0.16 mmol)、ジメチルアミン (0.08 mmol) および H O B t (12 mg、0.088 mmol) を加え、この溶液を 10 分間攪拌した。これに E D C (17 mg、0.088 mmol) を加え、反応液を一晩攪拌した後、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウムとの間で分配させた。次に、有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発させた。得られた粗製物はさらに精製することなく使用した。化合物 55 : L C M S 354 (MH^+)。

【0292】

(工程 23D：実施例 23 の合成)

【0293】

【化84】



【0294】

工程 14C および工程 14D に示されるのと同じ手順を用いて、55 から実施例 23 を合成した。実施例 23 : L C M S (t_R 、2.180 (勾配 A)) 546 (MH^+)。

【0295】

上記の一般手順によって、以下の化合物も作製した。

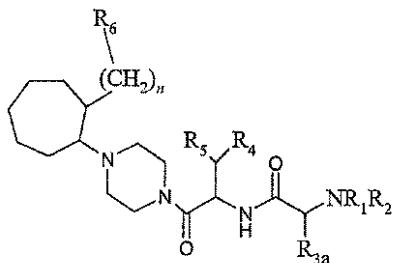
【0296】

【化85】

10

20

30



実施例	$-(CH_2)_nR_6$	$-CHR_4R_5$	$-CH_2R_3aNR_1R_2$	MW	MS イオン	保持時間
23-1	$-C(O)N(CH_3)_2$		$-CH_2CH_2NH_2$	506.1	506	2.156
23-2	$-C(O)N(CH_3)_2$			546.2	546	2.18
23-3	$-C(O)NH(CH_3)$			532.1	532	2.136
23-4	$-CO_2CH_3$		$-CH_2CH_2NH_2$	493.0	493	2.223
23-5	$-CO_2NHBz$			608.2	608	2.317
23-6	$-C(O)NH(CH_2)_2-$ (2-イミダゾール)			612.2	612	2.064
23-7	$-C(O)NH(CH_2)_2-$ (4-F-Ph)			640.2	640	2.376
23-8	$-C(O)NH(CH_2)_2-$ $N(CH_3)_2$			589.2	589	2.066
23-9	$-CO_2CH_3$			581.2	581	2.518
23-10	$-CO_2CH_3$		$-CH_2CH_2NH-C(NH)NH_2$	535.1	535	2.246
23-11	$-CO_2CH_3$			533.1	533	2.199

10

20

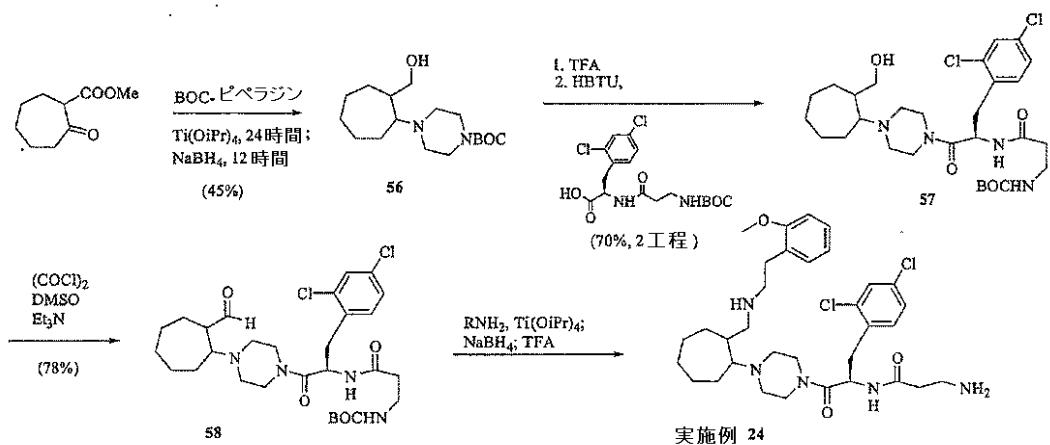
30

【0297】

(実施例24)

【0298】

【化86】



【0299】

(工程 24A :)

乾燥エタノール(20 mL)中の2-オキソシクロヘプタンカルボン酸メチルエステル(2.30 g、13.5 mmol)およびBOC-ビペラジン(5.0 g、27 mmol)の攪拌溶液に、窒素下で、チタン(IV)イソプロロポキシド(8.0 mL、27 mmol)を加え、攪拌を24時間続けた。次に、ホウ化水素ナトリウム(1.5 g、41 mmol)を加え、得られた懸濁液を一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチル(60 mL)で希釈し、2N水酸化アンモニウム水溶液(40 mL)でクエンチした後、セライトによりろ過し、酢酸エチルでリーンスした。層を分離し、水層を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、乾燥(硫酸マグネシウム)し、濃縮、カラムクロマトグラフィー(99:1ジクロロメタン:トリエチルアミン~96:3:1ジクロロメタン:メタノール:トリエチルアミン)により精製して、粘性無色油状の1-(tert--ブトキシカルボニル)-4-{2-(ヒドロキシメチル)シクロヘプチル}ビペラジン56(1.91 g、45%)を得た: MS(MH⁺) 313.2。

【0300】

(工程 24B :)

1-(tert--ブトキシカルボニル)-4-{2-(ヒドロキシメチル)シクロヘプチル}ビペラジン56(1.72 g、5.51 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶かした溶液に、TFA(5 mL)を加え、攪拌を30分間続けた。これを濃縮した後、1:1ジクロロメタン:ジイソプロピルエチルアミン(10 mL)を加え、次いで再濃縮して糊状の遊離塩基を得た。ジペプチドN-BOC-b-アラニン-(2,4-C1)-フェニルアラニン(2.45 g、6.06 mmol)およびHBTU(2.3 g、6.06 mmol)をDMF(8 mL)に溶かした溶液を30分間攪拌し、次いで、これを上記遊離塩基に加えた。攪拌を一晩続けた後、この溶液を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)で洗浄した。これの水層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出し、有機層を合わせてブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮してカラムクロマトグラフィー(95:5ジクロロメタン:メタノール)により精製し、淡黄色油状の3-BOC-アミノ-N-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2-(4-{2-[ヒドロキシメチル]シクロヘプチル}ビペラジン-1-イル)エチル]プロピオニアミド57(2.63 g、70%)を得た: MS(MH⁺) 599.2。

【0301】

(工程 24C :)

塩化オキサリル(0.66 g、5.2 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液に、-78℃でDMSO(0.65 mL、9.2 mmol)を1滴ずつ加え、この混合物を30分間攪拌した。これに、3-BOC-アミノ-N-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2-(4-{2-[ヒドロキシメチル]シクロヘプチル}ビ

10

20

30

40

50

ペラジン - 1 - イル)エチル]プロピオンアミド 57 (2.25 g、3.76 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液をカニューレを通して加え、攪拌を1時間続けた。次いで、トリエチルアミン (2.6 mL、18.8 mmol) を1滴ずつ加え、この混合物を -78°で1時間攪拌した後、20分かけて周囲温度まで温めた。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、分離して、水性物質をジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (96:4ジクロロメタン:メタノール) により精製して淡黄色泡状の3-Boc-アミノ-N-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2-(4-{2-[ホルミルシクロヘプチル]シクロヘプチル}ピペラジン-1-イル)エチル]プロピオンアミド 58 (1.76 g、78%)を得た。MS (MH⁺) 597.2。

【0302】

(工程24D: 3-アミノ-N-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2-(4-{2-[2-(2-メトキシフェネチルアミノ)メチル]シクロヘプチル}ピペラジン-1-イル)エチル]プロピオンアミド)

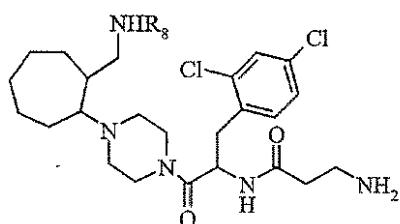
乾燥エタノール (1 mL) 中の3-Boc-アミノ-N-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2-(4-{2-[2-(2-メトキシフェネチルアミノ)メチル]シクロヘプチル}ピペラジン-1-イル)エチル]プロピオンアミド 58 (100 mg、0.167 mmol) および2-メトキシフェネチルアミン (50 mg、0.334 mmol、2当量) を乾燥エタノール (1 mL) に、チタン (IV) イソプロポキシド (100 μL、0.251 mmol) を加え、攪拌を24時間続けた。次いで、ホウ化水素ナトリウム (9.5 mg、0.25 mmol) を加え、得られた懸濁液を一晩攪拌した。この混合物を蒸発させ、酢酸エチル (1 mL) で希釈し、2N水酸化アンモニウム水溶液 (1 mL) でクエンチした後、セライトによりろ過し、酢酸エチルでリンスした。層を分離し、有機層を合わせ、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮した。これにジクロロメタン (1 mL) およびTFA (1 mL) を加え、この混合物を30分間攪拌した。この混合物を蒸発させ、調製LCMSにより精製して実施例24を得た (MH⁺ = 633)。

【0303】

上記の一般手順によって、以下の化合物も作製した。

【0304】

【化87】



実施例	R ₈	MS (MH ⁺)	MW
24-1	2-(2-メトキシフェニル)エチル	633	632.7
24-2	1-メトキシ-2-プロピル	571	570.6
24-3	2-(2-チオフェニル)エチル	609	608.7

【0305】

(実施例25)

【0306】

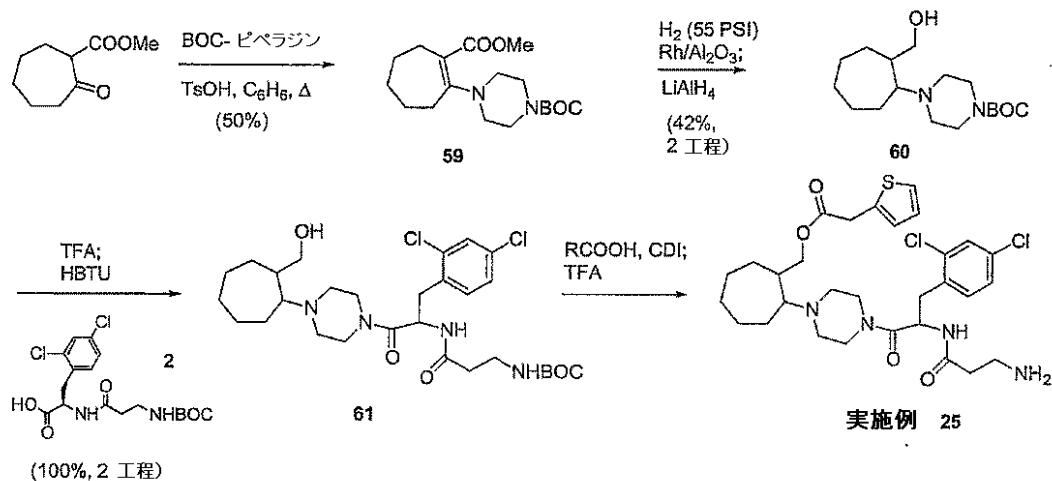
【化88】

10

20

30

40



【0307】

(工程 A :)

2 - オキソシクロヘプタンカルボン酸メチルエステル (3.00 g、17.6 mmol) 、BOC - ピペラジン (1.86 g、24.7 mmol) およびトルエンスルホン酸 (70 mg、0.35 mmol) を乾燥ベンゼン (20 mL) に溶かした溶液をDean-Stark 装置を用いて窒素下48時間還流した。この混合物を濃縮し、シリカゲル (70 : 30 ジクロロメタン : 酢酸エチルで溶出) によりろ過して、次の工程で直接使用した粘性の黄色油状の粗製エナミン 59 (3.0 g、50%)を得た。このエナミン 59 を 50 mL の乾燥メタノールに溶かし、5% アルミナ担持ロジウム (850 mg) を加えた。この混合液を 55 PSI で 40 時間水素添加し、セライトによりろ過して蒸発させ、白色固体の粗製エステル (2.65 g)を得た。このエステルを直ちに窒素下 50 mL 乾燥 THF に溶かし、0℃ に冷やして固体 L A H (0.90 g、24 mmol) を一部ずつ加えた。次いで、この混合物を室温で 20 分間攪拌し、飽和炭酸カリウム水溶液 (4.5 mL) でクエンチし、セライトによりろ過して硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (96 : 3 : 1 ジクロロメタン : メタノール : トリエチルアミン) により精製して、粘性無色油状の 1 - (tert - プトキシカルボニル) - 4 - {2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル} ピペラジン 60 (1.17 g、42%)を得た。MS (MS⁺) 313.2。

【0308】

(工程 B :)

1 - (tert - プトキシカルボニル) - 4 - {2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘプチル} ピペラジン 60 (0.750 g、2.40 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶かした溶液に TFA (2 mL) を加え、攪拌を 20 分間続けた。これを濃縮した後、1 : 1 ジクロロメタン : デイソプロピルエチルアミン (5 mL) を加え、次いで再び濃縮して糊状の粗製遊離塩基を得た。N - Boc - b - アラニン - (2,4 - ジ - C1) - フェニルアラニン (1.07 g、2.64 mmol) および HBTU (0.910 g、2.40 mmol) を DMF (4 mL) に溶かした溶液を 60 分間攪拌した後、上記遊離塩基に加えた。攪拌を 3 時間続けた後、この溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、有機層を合わせてブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム)、濃縮してカラムクロマトグラフィー (95 : 5 ジクロロメタン : メタノール) により精製し、淡黄色油状の 3 - Boc - アミノ - N - [1 - (2,4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 2 - (4 - {2 - [ヒドロキシメチル] シクロヘプチル} ピペラジン - 1 - イル) エチル] プロピオニアミド 61 (1.44 g、100%)を得た。MS (MH⁺) 599.2。

【0309】

10

20

30

40

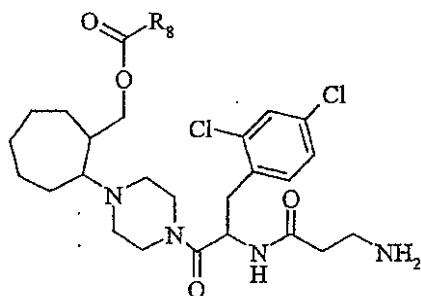
50

(工程C: 3-アミノ-N-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2-(4-{2-[2-(チオフェニルメチル)カルボキシ]メチル}シクロヘプチル}ピペラジン-1-イル)エチル]プロピオンアミド)

カルボニルジイミダゾール(17mg、0.10mmol)をジクロロメタン(0.5mL)に溶かした溶液に2-チオフェン酢酸(14mg、0.10mmol)を加えた。攪拌を10分間続けた後、0.5mLジクロロメタン中の3-Boc-アミノ-N-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-2-(4-{2-[ヒドロキシメチル}シクロヘプチル}ピペラジン-1-イル)エチル]プロピオンアミド61(60mg、0.10mmol)を加え、この混合物を一晩攪拌した。次いで、この混合物を酢酸エチル(2mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1mL)で洗浄した。これの有機層を濃縮した後、ジクロロメタン(1mL)およびTFA(1mL)を加え、この混合物を30分間攪拌した。混合物を濃縮し、調製LCMSで精製して粘性黄色油状の実施例25を得た。(MH⁺ = 624)

【0310】

【化89】



10

20

実施例	R ₈	MS (MH ⁺)	MW
25-1	2-チオフェニルメチル	624	623.6
25-2	3-チオフェニルメチル	624	623.6
25-3	アミノメチル	557	556.5
25-4	エチルアミノ	571	570.5

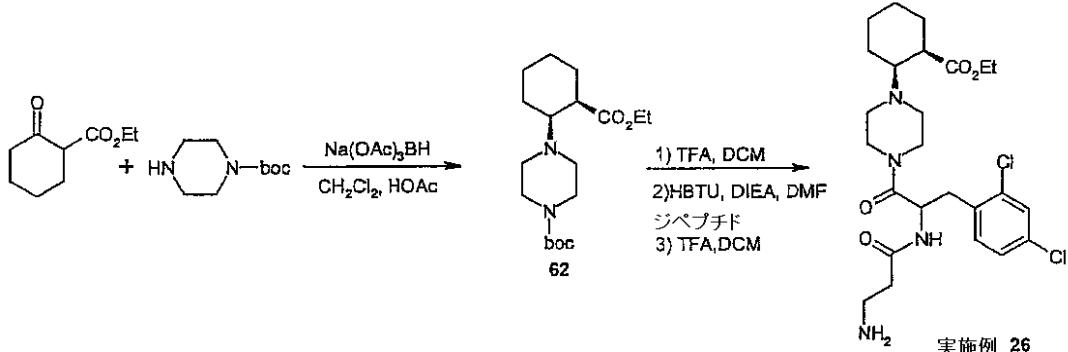
30

【0311】

(実施例26)

【0312】

【化90】



40

【0313】

50

(工程A：シス-4-(2-エトキシカルボニル-シクロヘキシリ)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル62) 2-オキソ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル(9.60mL、60.0mmol)、1-BoC-ピペラジン(11.18g、60.0mmol)、HOAc(3.6mL、63.0mmol)をジクロロメタン(60mL)中に含有する溶液を室温で1.5時間攪拌した。これにホウ化水素トリアセトキシナトリウム(31.79g、150.0mmol)を少しずつ加えた。得られた白色懸濁液を室温で22時間激しく攪拌した。この反応混合液をEtOAc(200mL)で希釈し、有機層をH₂O₅飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。乾燥および減圧濃縮後、得られた残渣に対し、ヘキサンとEtOAcの4:1v/v混合液で溶出する、シリカゲルを用いたクロマトグラフを行った。
10

【0314】

無色油状の化合物62を単離した。収量：5.45g(16.0mmol、27%)。LCMS m/z 341(M⁺+1)。

【0315】

(工程B：シス-2-{4-[2-(3-アミノ-プロピオニルアミノ)-3-(R)-(2,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオニル]-ピペラジン-1-イル}-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル)
シス-4-(2-エトキシカルボニル-シクロヘキシリ)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル62(136mg、0.4mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かし、この溶液にトリフルオロ酢酸(1mL)を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。TLC(4:1v/vヘキサン/EtOAc)により反応は完了したと判断した。揮発性物質は減圧下で除去した。次いで、残渣をDMF(1mL)に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン(140μL、0.80mmol)で処理した。この溶液は取っておいた。別のフラスコで、ジペプチド(R)-2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオニ酸(178mg、0.44mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(140μL、0.80mmol)をDMF(2mL)中に含有する溶液をHTU(200mg、0.52mmol)で処理した。得られた黄橙色の溶液をN₂下、室温で30分間攪拌した。これに、脱保護アミンを含む溶液を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。
20

反応液をEtOAc(30mL)で希釈し、0.1NHC1、次いで飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥してろ過した。蒸発により残渣が得られ、これをジクロロメタン(4mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(2mL)で処理した。2時間後、反応はLCMSにより完了したと判断した。揮発性物質を減圧下に除去し、残渣を分取用HPLC/MSにより精製して実施例26を得た。収量：76mg(0.14mmol、35%)。LCMS m/z 527(M⁺+1)。
30

【0316】

(実施例27)

【0317】

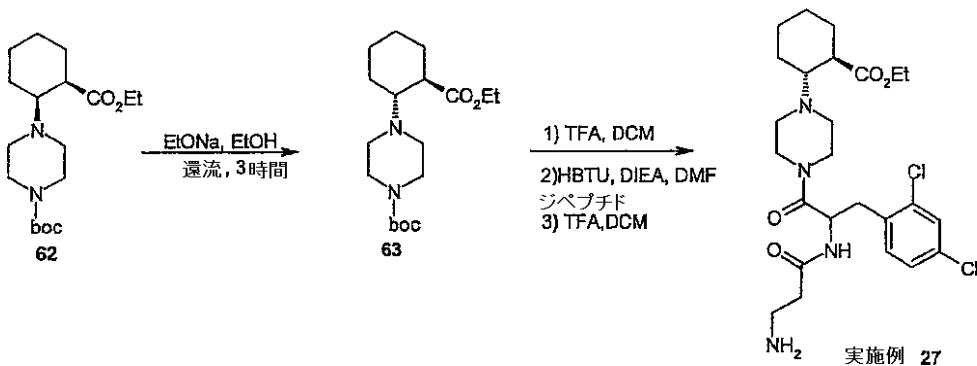
【化91】

10

20

30

40



【0318】

(工程27A. トランス - 4 - (2 - エトキシカルボニル - シクロヘキシリ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - ブチルエステル 63)

金属ナトリウム (460 mg、20.0 mmol) を小片に切り、窒素下、EtOH (50 mL) に少しづつ加えた。固体物が全て溶けたときに、化合物62 (3.40 g、10.0 mmol) を加え、得られた混合物を3時間還流した。この反応混合物を冷やし、EtOH (100 mL) で希釈してH₂Oで洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄により乾燥してろ過した。次いで、減圧濃縮して黄色油状のものが得られ、これをカラムクロマトグラフィー(ヘキサンとEtOHの9:1 v/v混合液により溶出)によって精製して、放置すると固化する濃黄色油状の化合物63 (1.60 g、4.7 mmol、47%)を得た。LCMS m/z 341 (M⁺ + 1)。

【0319】

(工程27B: トランス - 2 - {4 - [2 - (3 - アミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - (R) - (2,4 - ジクロロ - フェニル) - プロピオニル] - ピペラジン - 1 - イル} - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル 実施例27)

トランス - 4 - (2 - エトキシカルボニル - シクロヘキシリ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - ブチルエステル 63 (136 mg、0.4 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶かし、この溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応はTLC (4:1 v/vヘキサン/EtOAc) により完了したと判断した。揮発性物質は減圧下に除去した。次いで、残渣をDMF (1 mL) に溶かし、ジイソプロピルアミン (140 μL、0.80 mmol) で処理した。この溶液は取っておいた。別のフラスコで、ジペプチド(R) - 2 - (3 - *t* e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - (2,4 - ジクロロ - フェニル) - プロピオニ酸 (178 mg、0.44 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (140 μL、0.80 mmol) をDMF (2 mL) 中に含有する溶液をHBTU (200 mg、0.52 mmol) で処理した。得られた黄橙色の溶液をN₂下、室温で30分間攪拌した。これに、脱保護アミンを含む溶液を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応液をEtOAc (30 mL) で希釈し、0.1 NHCl、次いで飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥してろ過した。蒸発により残渣が得られ、これをジクロロメタン (4 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2 mL) で処理した。2時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を分取用HPLC/MSにより精製して実施例27を得た。収量: 88 mg (0.17 mmol、42%)。LCMS m/z 527 (M⁺ + 1)。

【0320】

(実施例28)

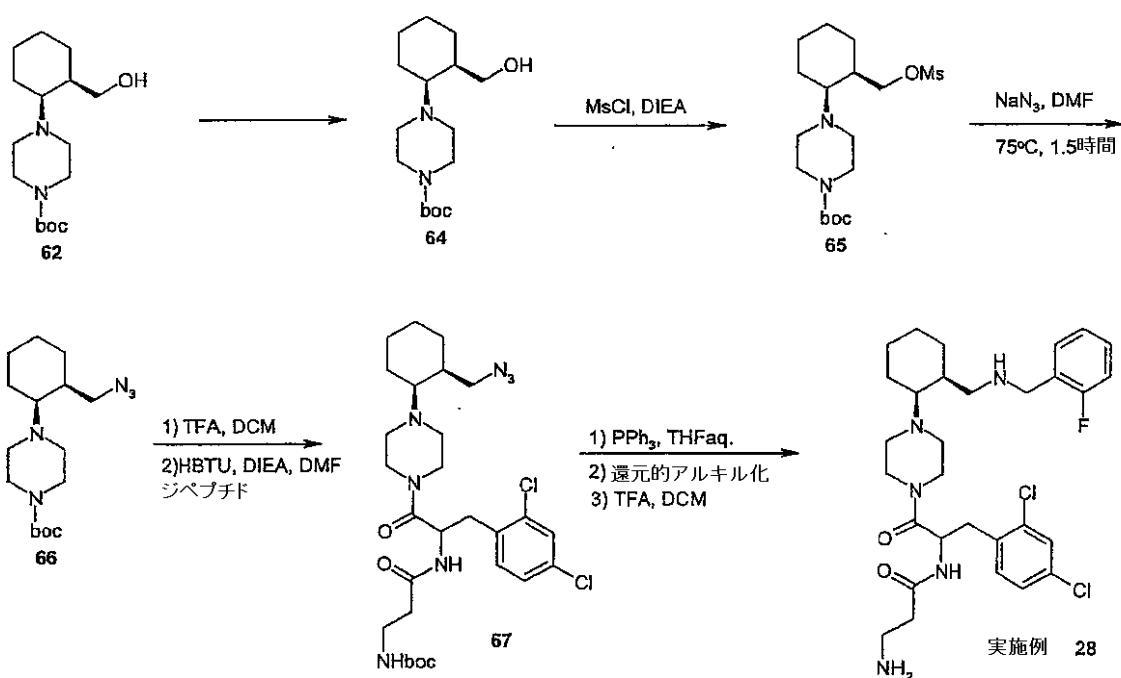
【0321】

【化92】

20

30

40



10

20

30

40

50

【0322】

(工程28A: シス - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシリ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル)

シス - 4 - (2 - エトキシカルボニル - シクロヘキシリ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 62 (3.40 g、10.0 mmol) を THF (25 mL) に溶かし、LiAlH₄ (0.80 g、20.0 mmol) を THF (50 mL) に懸濁して攪拌した懸濁液に、窒素下 0 度ゆっくりと加えた。得られた混合物を 0 度 30 分間、次いで、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を 0 度冷やし、EtOAc (約 5 mL)、次いで、飽和ロシェル (Rochelle's) 塩溶液 (約 50 mL) を加えて注意深くクエンチした。EtOAc (100 mL) を加え、得られた白色懸濁液を 30 分間激しく攪拌した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥してろ過した。これを蒸発させて、放置すると固化する油状の化合物 64 を得た。収量 = 2.40 g (8.1 mmol、81%)。LCMS m/z 299 (M⁺ + 1)。

【0323】

(工程28B: シス - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシメチル - シクロヘキシリ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル)

シス - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシリ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 64 (1.19 g、4.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.40 mL、8.0 mmol) を THF (20 mL) 中に攪拌した溶液に、窒素下 0 度塩化メタンスルホニル (373 μL、4.8 mmol) を 1 滴ずつ加えた。この混合物を 0 度 30 分間攪拌した後、室温に戻した。1 時間後、反応液を EtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O で洗浄して、HCl およびブラインで希釈した。有機層を MgSO₄ で乾燥してろ過した。これを蒸発させて、濃黄色油状の化合物 65 (780 mg、2.1 mmol、52%) を得た。この化合物はさらに精製することなく使用した。LCMS m/z 377 (M⁺ + 1)。

【0324】

(工程28C: シス - 4 - (2 - アジドメチル - シクロヘキシリ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル)

シス - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシメチル - シクロヘキシリ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 65 (780 mg、2.1 mmol) およびアジ化ナトリウム (650 mg、10.0 mmol) を DMF (10 mL) に溶かした溶液を 7

5まで1.5時間加熱した。この反応はLCMSにより完了したと判断した。次に、これを冷やして、EtOAc(100mL)で希釈し、H₂O、0.1NHC1およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥してろ過した。これを蒸発させて、黄色油状の化合物66を得た。この化合物はさらに精製することなく使用した。収量=743mg(>100%)。LCMS m/z 324(M⁺+1)。

【0325】

(工程28D: {2-[2-[4-シス-(2-アジドメチル-シクロヘキシル)-ピペラジン-1-イル]-1-(R)-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル)シス-4-(2-アジドメチル-シクロヘキシル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル66(669mg、2.1mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(5mL)で処理した。得られた溶液を室温で4.5時間攪拌した。次に、揮発性物質を減圧下に除去し、残渣をDMF(5mL)に溶かしてジイソプロピルエチルアミン(720μL、4.1mmol)で処理した。この溶液は取っておいた。別のフラスコで、ジペプチド(R)-2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオン酸(920mg、2.3mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(720μL、4.1mmol)をDMF(11mL)中に含有する溶液をHBTU(1.02g、2.7mmol)で処理した。得られた黄橙色の溶液をN₂下、室温で30分間攪拌した。これに、脱保護アミンを含む溶液を加え、得られた混合物を室温で66時間攪拌した。反応液をEtOAc(100mL)で希釈し、0.1NHC1、次いで飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥してろ過した。蒸発により残渣が得られ、これをシリカ-ゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンとEtOAcの3:2v/v混合液で溶出して精製した。その結果、黄褐色泡状の化合物67が得られた。収量=475mg(0.8mmol、38%)。LCMS m/z 610(M⁺+1)。

【0326】

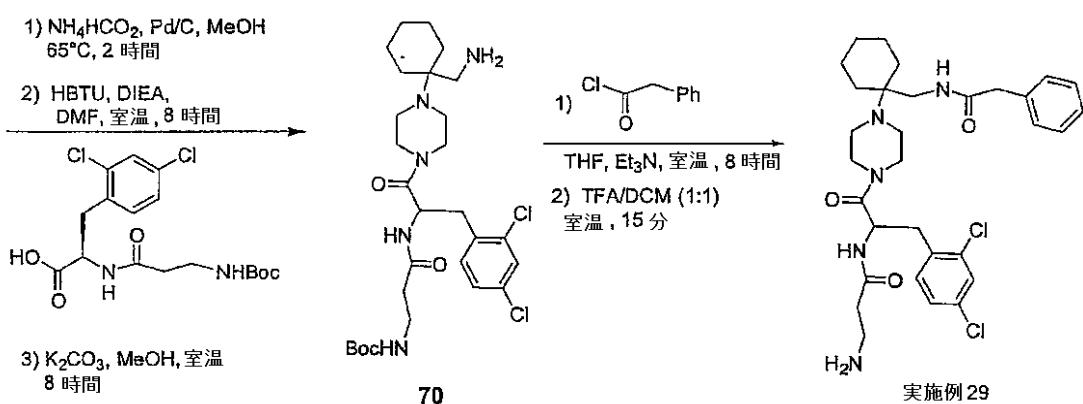
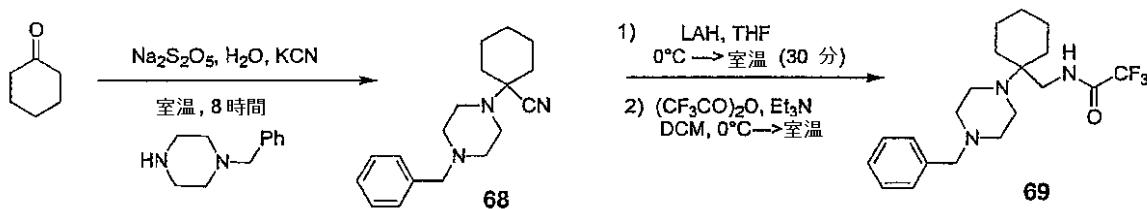
(工程28E: 3-アミノ-N-[1-(R)-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-(4-シス{2-[2-(フルオロベンジルアミノ)-メチル]-シクロヘキシル}-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-プロピオンアミド)THF(8mL)およびH₂O(1mL)中の{2-[2-[4-シス-(2-アジドメチル-シクロヘキシル)-ピペラジン-1-イル]-1-(R)-(2,4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル67(475mg、0.78mmol)の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(245mg、0.94mmol)を加えた。この混合物を室温で攪拌し、これをLCMによってモニターした。24時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を分取用HPLC/MSによって精製した。この純品のアミン(15mg、0.03mmol)をMeOH(1mL)に溶かし、2-フルオロベンズアルデヒド(2滴)で処理した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。NaBH₄(30mg)を一部加え、ガスを発生させた。次に、反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥してろ過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の1:1v/v混合液(2mL)に溶かし、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下に除去し、分取用HPLC/MSにより精製して実施例28を得た。収量=2.1mg(3.6μmol、19%)。LCMS m/z 592(M⁺+1)。

【0327】

(実施例29)

【0328】

【化93】



10

20

30

40

50

【0329】

(工程 29A : 1 - (1 - シアノシクロヘキシル) - 4 - ベンジルピペラジン 68)
シクロヘキサン (7.3 mL、70 mmol) を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (6.4 g、35 mmol) と共に水 (140 mL) に溶かした。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌した後、1 - ベンジルピペラジン (12.2 mL、70 mmol) を加えた。この混合物を 2 時間攪拌し、この反応混合物に KCN (4.8 g、74 mmol) を加えた。次に、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、生成物をジクロロメタン (3×200 mL) で抽出した。合わせた抽出液を、無水 MgSO_4 で乾燥してろ過し、溶媒を減圧下に除去した。定量的収量で白色固体の化合物 68 を回収した。

【0330】

(工程 29B : 1 - [1 - (トリフルオロアセトアミドメチル)シクロヘキシル] - 4 - ベンジルピペラジン 69)
1 - (1 - シアノシクロヘキシル) - 4 - ベンジルピペラジン 68 (10 g、35.3 mmol) をエーテル (176 mL) に溶かし、 LiAlH_4 (2.7 g、71 mmol) をエーテル (353 mL) に混合した混合物に室温で滴下した。添加後、この混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次に、2 mL の H_2O 、次いで 1.5 mL の 20% NaOH 、さらに 7 mL の H_2O を加えることによりこの反応液をクエンチした。次に、反応混合物をセライトによりろ過し、残渣をエーテルで洗浄した。エーテル母液を無水 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。これにより、中間体アミン生成物をさらに精製することなく 94% の収率で回収した。次いで、このアミン中間体 (9.5 g、33 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に Et_3N (4.8 mL、34.7 mmol) と共に溶かし、反応混合液を 0 に冷やした。この反応フラスコに無水トリクロロ酢酸 (4.9 mL、34.7 mmol) を添加し、反応液を 0 で 10 分間、次いで室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して (定量的収量で) 透明油状の化合物 69 を回収した。さらに精製する必要はなかった。

【0331】

(工程 29C : 3 - Boc - アミノ - N - [1 - (2,4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 2 - (4 - {2 - [2 - アミノ]メチル}シクロヘキシル)ピペラジン - 1 - イル]エチル]プロピオンアミド 70)

1 - [1 - (トリフルオロアセトアミドメチル) シクロヘキシリ] - 4 - ベンジルピペラジン 69 (13 g、33 mmol) を MeOH (192 mL) に溶かし、この溶液を窒素で 5 分間脱気した。この反応フラスコに、10 重量% Pd 担持炭素 (5 g) をギ酸アンモニウム (6.2 g、99 mmol) と共に加えた。反応液は 65 度で 2 時間攪拌した。次に、反応液を室温まで冷やし、セライトによりろ過し、脱気メタノールで洗浄して、溶媒を減圧下に除去した。得られた残渣をジクロロメタン (150 mL) に溶かし、飽和 NaHCO₃ (3 × 150 mL) 、次いで飽和 NaCl 溶液 (1 × 200 mL) で洗浄した。次に、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥してろ過し、溶媒を減圧下に除去した。その結果、透明油状の脱保護ピペラジンをさらに精製することなく 86 % の収率で回収した。次に、この脱保護ピペラジン中間体 (2.93 g、10 mmol) を、前もって HBTU (3.7 g、9.87 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3.4 mL、19.7 mmol) と共に DMF (42 mL) 中で室温で 1 時間攪拌したジペプチド (R) - 2 - (3 - tert - プトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - (2,4 - ジクロロ - フェニル) - プロピオン酸 (4 g、9.87 mmol) の溶液に加えた。次に、反応混合液を室温でさらに 8 時間攪拌した。次いで、この反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (3 × 150 mL) 、さらに飽和 NaCl 溶液 (1 × 200 mL) で洗浄した。次に、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過して溶媒を減圧下に除去した。得られた残渣を、溶出液として 60 % 酢酸エチル / ヘキサン (R_f = 0.3) を用いたシリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製した。その結果、透明油状のシクロヘキシリピペラジンペプチド生成物が 54 % の収率 (3.65 g、5.4 mmol) で回収された。次に、このシクロヘキシリピペラジンペプチド中間体 (2.4 g、3.5 mmol) を K₂CO₃ (11.8 g) と共に MeOH (50 mL) / H₂O (4 mL) 混合物に溶かし、この反応液を 65 度で 8 時間攪拌した。次に、反応液を室温まで冷やし、反応混合物をジクロロメタン (150 mL) で希釈した。次に、この反応混合物を H₂O (3 × 100 mL) 、次いで飽和 NaCl 溶液 (1 × 150 mL) で洗浄した。次に、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥してろ過し、溶媒を減圧下に除去した。その結果、透明黄色油状の化合物 70 がさらに精製を必要とすることなく 86 % の収率で回収された。

【 0332 】

(工程 29D : 3 - アミノ - N - [1 - (2,4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 2 - (4 - { 2 - [(2 - フェニルアセトアミド) メチル] シクロヘキシリ] ピペラジン - 1 - イル) エチル] プロピオニアミド)

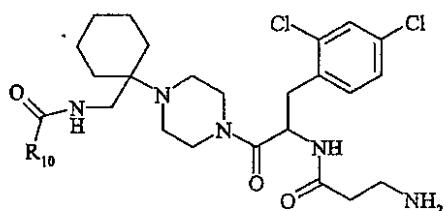
4 mL の反応バイアルに、0.1 M アミノメチルシクロヘキシリペプチド 70 THF 貯蔵溶液の 1 mL アリコートを Et₃N (14 μL、0.1 mmol) と共に加えた。次に、この反応バイアルに、塩化フェニルアセチル (13.2 μL、0.1 mmol) を加え、反応液を室温で 8 時間攪拌した。次いで、溶媒を窒素気流下に蒸発させて除去し、残渣を 2 mL のジクロロメタン / TFA (1 : 1) に溶かした。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した後、蒸発乾固させた。次に、残渣を 1 mL のメタノールに溶かし、粗製生成物を分取用 HPLC により精製した。その結果、全収率 9 % で実施例 29 が TFA 塩として回収された。MS : C₃₁H₄₁C₁₂N₅O₃ の計算値 : 601.26 ; 実測値 : 602.1 (M + H) ; 保持時間 : 1.938 分 ; 方法内容 : APCI 陽イオンスキャン 100 - 1000 フラッグ V = 80 ; 100% 0.05% TFA / H₂O から 90% ACN / 0.05% TFA へ 2 分、2.5 分実行、ODS - AQ カラム。

【 0333 】

上記に概略説明した方法によって、以下の化合物も合成した。

【 0334 】

【 化 94 】



実施例	-R ₁₀	MS(MH ⁺)	MW
29-1	Ph-CH ₂ -	602	602.6
29-2	-CF ₃	580	580.5
29-3	4-F-Ph-CH ₂ -	620	620.6
29-4	4-Cl-Ph-CH ₂ -	637	637.0
29-5	3-OMe-Ph-CH ₂ -	632	632.6
29-6	4-OMe-Ph-CH ₂ -	632	632.6
29-7	3,4-ジ-OMe-Ph-CH ₂ -	662	662.7
29-8	2-チオフェン-CH ₂ -	608	608.6

10

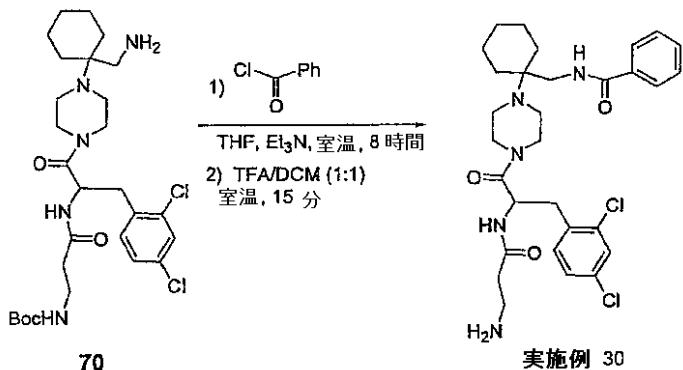
20

[0 3 3 5]

(寒 施 例 3 0)

[0 3 3 6]

【化 9 5】



30

[0 3 3 7]

(工程30A : 3 - アミノ - N - [1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 2 - (4 - { 2 - [(2 - ベンゾイルアミノ) メチル] シクロヘキシリル } ピペラジン - 1 - イル) エチル] プロピオニアミド)

4 mL の反応バイアルに、0.1M アミノメチルシクロヘキシリペプチド 70 THF 貯蔵溶液の 1 mL アリコートを Et₃N (14 μL, 0.1 mmol) と共に加えた。次に、この反応バイアルに、塩化ベンゾイル (11.6 μL, 0.1 mmol) を加え、反応液を室温で 8 時間攪拌した。次いで、溶媒を窒素気流下に蒸発させて除去し、残渣を 2 mL のジクロロメタン / TFA (1 : 1) に溶かした。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した後、蒸発乾固させた。次に、残渣を 1 mL のメタノールに溶かし、粗製生成物を分取用 HPLC により精製した。その結果、全収率 54% で実施例 30 が TFA 塩として回収された。MS : C₃₀H₃₉C₁₂N₅O₃ の計算値 : 587.24 ; 実測値 : 588.1 (M + H) ; 保持時間 : 1.907 分；方法内容 : APCI 陽イオンスキャン 100 - 1000 フラッグ V = 80 ; 100% 0.05% TFA / H₂O から 90% ACN / 0.05% TFA へ 2 分、2.5 分実行、ODS-AQ カラム。

40

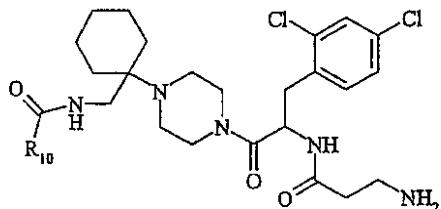
50

【0338】

上記に概略説明した方法によって、以下の化合物も合成した。

【0339】

【化96】



10

【0340】

【化97】

実施例	C(O)R ₁₀	MS(MH ⁺)	MW
30-1	ベンジル	588	588.6
30-2	4-メチルベンジル	602	602.6
30-3	4-tert-ブチルベンジル	644	644.7
30-4	4-フルオロベンジル	606	606.6
30-5	4-クロロベンジル	623	623.0
30-6	4-プロモベンジル	667	667.5
30-7	4-メトキシベンジル	618	618.6
30-8	4-トリフルオロメチルベンジル	656	656.6
30-9	4-トリフルオロメトキシベンジル	672	672.6
30-10	4-ニトロベンジル	633	633.6
30-11	2-メトキシベンジル	618	618.6
30-12	2-フランカルボニル	578	578.5
30-13	2-チオフェンカルボニル	594	594.6
30-14	3-ピリジルカルボニル	589	589.6
30-15	4-ピリジルカルボニル	589	589.6

20

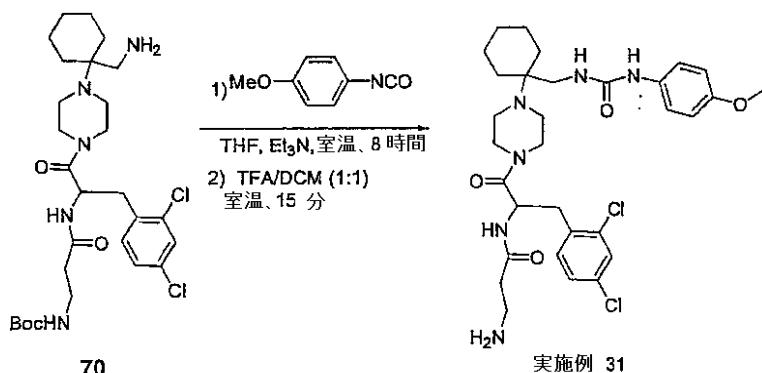
30

【0341】

(実施例31)

【0342】

【化98】



10

(0 3 4 3)

(工 程 3 1 A)

4 mL の反応バイアルに、0.1 M アミノメチルシクロヘキシリペプチド 70 THF 貯蔵溶液の 1 mL 分を E t₃ N (14 μL、0.1 mmol) と共に加えた。次に、この反応バイアルに、イソシアニ酸 4-メトキシフェニル (13 μL、0.1 mmol) を加え、反応液を室温で 8 時間攪拌した。次いで、溶媒を窒素気流下に蒸発させて除去し、残渣を 2 mL のジクロロメタン / TFA (1 : 1) に溶かした。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した後、蒸発乾固させた。次に、残渣を 1 mL のメタノールに溶かし、粗製生成物を分取用 HPLC により精製した。その結果、全収率 46% で実施例 31 が TFA 塩として回収された。MS : C₃₁H₄₂C₁₂N₆O₄ の計算値 : 632.26 ; 実測値 : 633.1 (M + H) ; 保持時間 : 1.925 分 ; 方法内容 : APCI 陽イオンスキャン 100 - 1000 フラッグ V = 80 ; 100% 0.05% TFA / H₂O から 90% ACN / 0.05% TFA へ 2 分、2.5 分実行、ODS-AQ カラム。

20

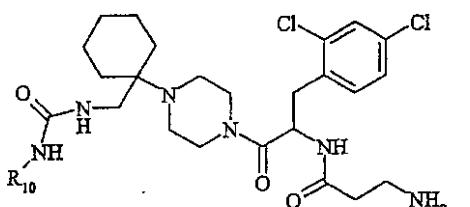
[0 3 4 4]

上記に概略説明した方法によって、以下の化合物も合成した。

[0 3 4 5]

【化 9 9】

30



実施例	R ₁₀	MS(MH ⁺)	MW
31-1	4-メキシフェニル	633	633.6
31-2	4-フルオロフェニル	621	621.6
31-3	4-クロロフェニル	638	638.0
31-4	4-ニトロフェニル	648	648.6
31-5	4-ジメチルアミノフェニル	646	646.7
31-6	4-メキシカルボニルフェニル	661	661.6

40

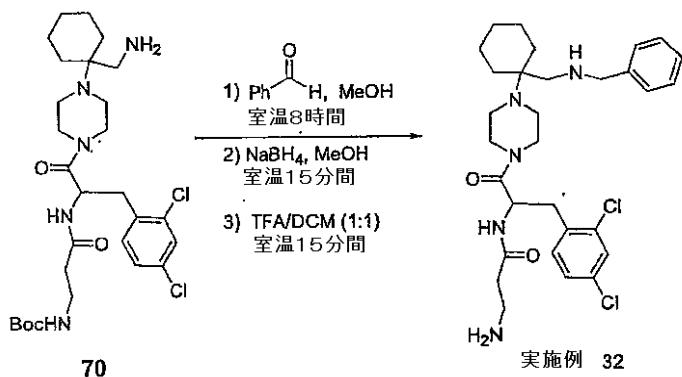
【 0 3 4 6 】

(実 施 例 3 2)

【 0 3 4 7 】

50

【化 1 0 0】



10

(0 3 4 8)

工程 3 2 A : 3 - アミノ - N - [1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 2 - (4 - { 2 - [(2 - ベンジルアミノ) メチル] シクロヘキシル } ピペラジン - 1 - イル) プロピオンアミド

4 mL の反応バイアルに、0.1M アミノメチルシクロヘキシリペプチド 7.0 M eOH 貯蔵溶液の 1 mL 分をベンズアルデヒド (10 μL、0.1 mmol) と共に加えた。この反応液を室温で 8 時間攪拌した。次に、この反応バイアルに、NaBH₄ (6.1 mg、0.16 mmol) を加え、反応液を室温でさらに 15 分間攪拌した。次いで、反応液を 1 mL の 1N NaOH でクエンチし、生成物をエーテルで抽出した。次に、このエーテル抽出液を窒素気流下で濃縮し、残渣を 2 mL のジクロロメタン / TFA (1 : 1) に溶かした。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した後、蒸発乾固させた。次に、残渣を 1 mL のメタノールに溶かし、分取用 HPLC により精製した。実施例 32 を、全収率 52% で TFA 塩として回収した。MS : C₃₀H₄₁C₁₂N₅O₂ の計算値 : 573.26 ; 実測値 : 574.1 (M + H) ; 保持時間 : 1.984 分 ; 方法内容 : APCI 陽イオンスキャン 100 - 1000 フラッグ V = 80 ; 100% 0.05% TFA / H₂O から 90% ACN / 0.05% TFA へ 2 分、2.5 分実行、ODS-AQ カラム。

20

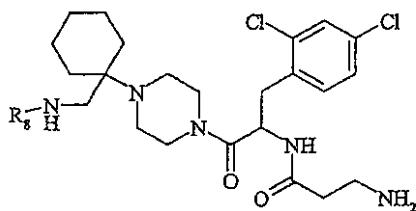
【 0 3 4 9 】

上記の一般的な手順によって、以下の化合物も作成した。

30

【 0 3 5 0 】

【化 1 0 1 】



実施例	R ₈	MS(MH ⁺)	MW
32-1	ベンジル	574	547.6
32-2	水素	484	484.5
32-3	2-フルオロベンジル	592	592.6
32-4	4-シアノベンジル	599	599.6
32-5	4-フルオロベンジル	592	592.6
32-6	4-トリフルオロベンジル	642	642.6
32-7	4-トリフルオロメトキシルベンジル	658	658.6
32-8	4-ジメチルアミノベンジル	617	617.7
32-9	1-チアゾールメチル(thiazolemethyl)	581	581.6
32-10	チオフェニルメチル	580	580.6
32-11	2-ピリジルメチル	575	575.6
32-12	フェネチル	588	588.6
32-13	3-フェニルプロピル	602	602.6
32-14	イソブチル	540	540.6
32-15	3,3-ジメチルブチル	568	568.6
32-16	シクロヘキシリメチル	580	580.6

10

20

30

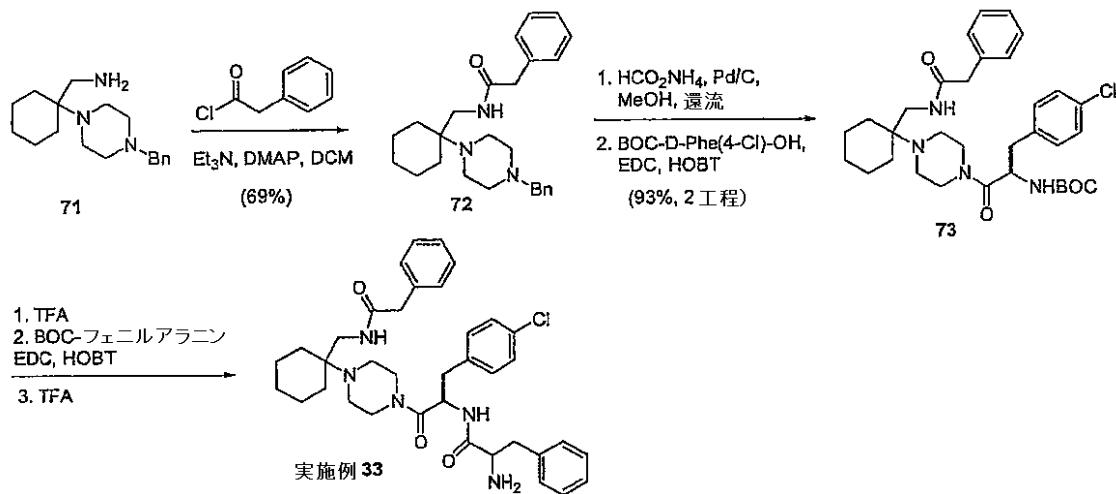
40

【0351】

(実施例33)

【0352】

【化102】



【0353】

(工程33A: 1 - [1 - (フェニルアセトアミドメチル)シクロヘキシリル] - 4 - ベン 50

ジルピペラジン)

乾燥ジクロロメタン(80mL)中の1-[1-(アミノメチル)シクロヘキシル]-4-ベンジルピペラジン71(9.29g、32.4mmol、工程29Aおよび29Bによって合成)およびトリエチルアミン(8.2g、81mmol)の攪拌溶液に、窒素下0で、塩化フェニルアセチル(5.5g、36mmol)を加えた。室温まで温め、3時間攪拌した後に、D MAP(0.10g、0.82mmol)および、さらなる塩化フェニルアセチル(2.6g、17mmol)を加えて、攪拌を1時間続けた。次に、この混合物をジクロロメタン(100mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。この有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(70:30ジクロロメタン:酢酸エチル対96:4ジクロロメタン:メタノール)により精製して黄色固体物(9.0g、69%)としてアミド72を得た。MS = 406.1((M+H)⁺)。

【0354】

(工程33B: 1-[1-(tert-ブトキカルボニルアミド)-2-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-{2-[フェニルアセトアミド]メチル}シクロヘキシル}ピペラジン)1-[1-(フェニルアセトアミドメチル)シクロヘキシル]-4-ベンジルピペラジン72(4.0g、9.9mmol)の乾燥脱気メタノール(70mL)の溶液にギ酸アンモニウム(1.9g、30mmol)、次いで10%Pd/C(2.0g、1.9mmol)を加えた。この混合物を窒素下で40分間還流した後、冷やし、セライトでろ過した。ろ液を濃縮すると、黄色油として粗製遊離アミン(3.1g、100%)が得られた。MS = 316.1((M+H)⁺)。

【0355】

粗製アミンの一部(2.23g、7.08mmol)を直ちにジクロロメタン(100mL)に溶かした。BOC-D-Phe(4-C1)-OH(2.23g、7.40mmol)次いでHOB T(1.00g、7.40mmol)を加え、この混合物を10分間攪拌した。次いで、EDC(1.42g、7.40mol)を加え、この混合物を一晩攪拌した。この溶液をジクロロメタン(100mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2×100mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(96:4ジクロロメタン:メタノール)により精製してオレンジ色の発泡体として化合物73(3.92g、93%)を得た。MS = 597.2((M+H)⁺)。

【0356】

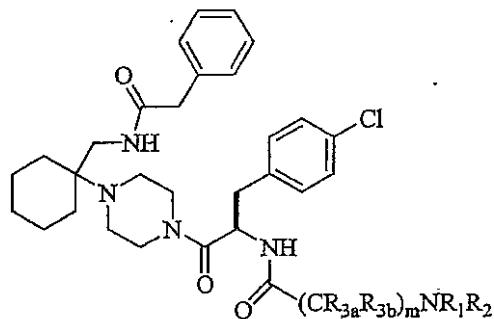
(工程33C: 1-[1-(アセトアミド)-2-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-{2-[フェニルアセトアミド]メチル}シクロヘキシル}ピペラジン)

1-[1-(tert-ブトキカルボニルアミド)-2-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオニル]-4-{2-[フェニルアセトアミド]メチル}シクロヘキシル}ピペラジン73のサンプル(2.0g、3.4mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かし、TFA(10mL)を加えた。この溶液を20分間攪拌した後、蒸発させ、再びジクロロメタン(50mL)に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム/炭酸ナトリウム水溶液(pH約9、25mL)で洗浄した。この水層をジクロロメタン(50mL)で抽出し、有機層を合わせてブライン(25mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)、濃縮して粗製遊離塩基(1.6g、100%)を得た。この遊離塩基(40mg、0.081mmol)のジクロロメタン(0.5mL)溶液に、HOB T(11mg、0.081mmol)およびN-BOC-フェニルアラニン(21.5mg、0.081mmol)を加えた。この混合物を10分間攪拌した後、EDC(16mg、0.081mmol)のジクロロメタン(0.5mL)溶液を加えた。この混合物を一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.5mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)、濃縮した。これにジクロロメタン(1mL)およびTFA(1mL)を加え、この混合物を30分間攪拌し、濃縮して調製LCMSにより精製し、実施例33を得た。(MH⁺ = 644)

上記の一般的な手順によって、以下の化合物も作成した。

【0357】

【化103】



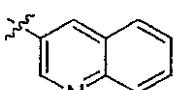
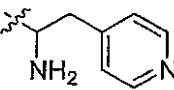
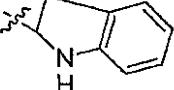
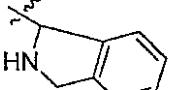
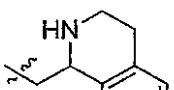
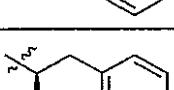
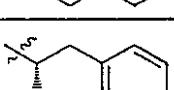
10

実施例	$-(CR_{3a}R_{3b})_mNR_1R_2$	MS(MH ⁺)	MW
33-1		644	644.3
33-2		656	656.3
33-3		656.	656.3
33-4		644	644.3
33-5		630	630.2
33-6		670	670.3
33-7		670	670.3

20

30

40

33-8		652	652.2
33-9		645	645.2
33-10		642	642.2
33-11		642	642.2
33-12		670	670.3
33-13		656	656.3
33-14		656	656.3

10

20

本発明の特定の実施形態を本明細書中に例示目的で記載したが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく種々の改変がなされ得ることが理解される。従って、本発明は、特許請求の範囲に記載されるものを除いて限定されない。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
17 April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/031410 A1(51) International Patent Classification: C07D 209/42,
209/44, 211/60, 213/58, 213/81, 213/82, 215/54, 217/26,
277/28, 295/18, 307/68, 333/20, 401/12, 487/08

(21) International Application Number: PCT/US02/32282

(22) International Filing Date: 9 October 2002 (09.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/328,295 9 October 2001 (09.10.2001) US
60/366,745 22 March 2002 (22.03.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. [US/US]; 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121-1102 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DYCK, Brian P. [CA/US]; 9242 Pebblestone Lane, San Diego, CA 92126 (US); GOODFELLOW, Val [US/US]; 1849 Avenida Mimosa, Encinitas, CA 92024 (US); PHILLIPS, Teresa [US/US]; 8737 Friant Street, San Diego, CA 92126 (US); PARKER, Jessica [US/US]; 869 Missouri Street, San Diego, CA 92109 (US); ZHANG, Xiaohu [CN/US]; 9949 Scripps Westview #235, San Diego, CA 92131 (US); CHEN, Chen [CN/US]; 13922 Sparcan Avenue, San Diego, CA 92129 (US); TRAN, Joe, Anh [US/US];

1139 Calistoga Way, San Marcos, CA 92078 (US). PONTILLO, Joseph [CA/US]; 7455 Charmant Drive #1802, San Diego, CA 92122 (US). TUCCI, Fabio, C. [BR/US]; 3040 Redwood Street, San Diego, CA 92104 (US).

(74) Agents: HERMANNES, Karl, R.; Seed Intellectual Property Law Group PLLC, Suite 6300, 701 Fifth Avenue, Seattle, WA 98104-7092 et al. (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EL, ES, ET, GB, GD, GE, GH, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, L, I.C, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, ME, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

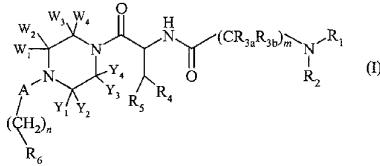
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GII, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BI, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, BI, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: LIGANDS OF MELANOCORTIN RECEPTORS AND COMPOSITIONS AND METHODS RELATED THERETO

WO 03/031410 A1

wherein A, m, n R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R₅, R₆, W₁, W₂, W₃, W₄, Y₁, Y₂, Y₃ and Y₄ area defined herein. Pharmaceutical compositions containing a compound of structure (I), as well as methods relating to the use thereof, are also disclosed.

(57) Abstract: Compounds which function as melanocortin receptor ligands and having utility in the treatment of melanocortin receptor-based disorders, and may be used to treat disorders or illnesses including obesity disorders, cachexia, obesity, diabetes, metabolic disorders, inflammation, pain, skin disorders, skin and hair coloration, male and female sexual dysfunction, erectile dysfunction, dry eye acne and/or Cushing's disease. The compounds have the following structure (I): including stereoisomers, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

LIGANDS OF MELANOCORTIN RECEPTORS
AND COMPOSITIONS AND METHODS RELATED THERETO

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

5 This invention is generally directed to ligands of a melanocortin receptor, as well as to compositions and methods for using such ligands to alter activity of a melanocortin receptor.

Description of the Prior Art

Melanocortin (MC) receptors are members of the family of G-protein coupled 10 receptors. To date, five distinct MC receptors (*i.e.*, MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R and MC5-R) have been identified in a variety of tissues and these receptors have been shown to mediate a number of physiological processes. Ligands, including peptides and small molecules, have been shown to act as agonists or antagonists at these receptors.

The role of specific MC receptors in physiological processes has been the object 15 of intense study since their discovery and cloning. These receptors are expressed in a variety of tissues including melanocytes, adrenal cortex, brain, gut, placenta, skeletal muscle, lung, spleen, thymus, bone marrow, pituitary, gonads and adipose tissue. A putative role of MC receptors has been shown in melanocytes, stimulatory actions on learning, attention and memory, motor effects, modification of sexual behavior, facilitation of nerve regeneration, 20 anti-inflammatory and antipyretic effects, and the regulation of food intake and body weight.

The pro-opiomelanocortin (POMC) gene product is processed to produce a number of biologically active peptides that are expressed in the pituitary, and two locations in 25 the brain: the arcuate nucleus of the hypothalamus and the solitary tract nucleus of the brain stem. These peptides elicit a range of biological activities. Two POMC peptides, α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) control melanocyte and adrenocortical function, respectively, in the periphery.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Cloning studies have defined a family of five melanocortin (MC) receptors that respond to POMC peptides (reviewed in *Rec. Prog. Hor. Res.* 51:287-318, 1996). Each receptor in this family is pharmacologically distinct in its particular response to the POMC peptides α -MSH, γ -MSH and ACTH and to two peptide antagonists. Among the five receptors, MC4-R has the highest affinity for α -MSH. MC4-R differs from the other MC receptors in that it binds both natural melanocortin antagonists, *agouti* (*Nature* 371:799-802, 1994) and *agouti*-related protein (AgRP) (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237:629-631, 1997). In contrast, MC1-R only binds *agouti*, MC2-R does not bind AgRP, MC3-R only binds AgRP, and MC5-R has only low affinity binding for AgRP (*Mol. Endocrinology* 13:148-155, 10 1999).

The expression of specific MC receptors is restricted anatomically. MC1-R is expressed primarily in melanocytes, while MC2-R is expressed in adrenocortical cells. MC3-R is expressed in brain, placenta and gut, and MC4-R is expressed primarily in the brain where its mRNA can be detected in nuclei that bind α -MSH. MC4-R is notably absent from adrenal cortex, melanocyte and placental tissues. Both MC3-R and MC4-R are expressed in arcuate and paraventricular neurons. MC5-R is expressed in brain, adipose tissues, muscle and exocrine glands.

α -Melanocyte stimulating hormone (α -MSH) is a tridecapeptide whose principal action (*i.e.*, the activation of a set of G-protein coupled melanocortin receptors), 20 results in a range of physiological responses including pigmentation, sebum production and feeding behavior. Cyclized peptide derivatives of α -MSH are potent modulators of these receptors. When administered by intracerebroventricular (*i.c.v.*) injection into fasted animals, peptides exhibiting MCR-4 antagonist activity increase food intake and body weight. Moreover, overexpression of a naturally occurring peptide antagonist, *agouti*-related peptide 25 (AgRP) has a similar effect on food intake and body weight. The development of small molecule antagonists of the MC4-R would selectively enhance the feeding response. MC4-R antagonists have a unique clinical potential because such compounds would stimulate appetite as well as decrease metabolic rate. Additionally, chronic MC4-R blockade causes an increase in lean body mass as well as fat mass, and the increase in lean body mass is independent of the

WO 03/031410

PCT/US02/32282

increase in fat mass. Orally active forms of a small molecule MC4-R antagonist would provide a therapeutic strategy for indications in which cachexia is a symptom.

The MC receptors are also key mediators of steroid production in response to stress (MC2-R), regulation of weight homeostasis (MC4-R), and regulation of hair and skin pigmentation (MC1-R). They may have additional applications in controlling both insulin regulation (MC4-R) and regulation of exocrine gland function (MC5-R) (*Cell* 91:789-798, 1997); the latter having potential applications in the treatment of disorders such as acne, dry eye syndrome and blepharitis. Melanocortin peptides have also been reported to have anti-inflammatory activity, although the receptor(s) involved in mediating these effects have not yet been determined. Endocrine disorders such as Cushing's disease and congenital adrenal hyperplasia, which are characterized by elevated levels of ACTH, could be effectively treated with ACTH receptor (MC2-R) antagonists. Some evidence suggests that depression, which is characterized by elevated levels of glucocorticoids, may also be responsive to these same compounds. Similarly, elevated glucocorticoids can be an etiological factor in obesity.

15 Synthetic melanocortin receptor agonists have been shown to initiate erections in men (*J. Urol.* 160:389-393, 1998). An appropriate MC receptor agonist could be an effective treatment for certain sexual disorders.

MC1-R provides an ideal target for developing drugs that alter skin pigmentation. MC1-R expression is localized to melanocytes where it regulates eumelanin pigment synthesis. Two small clinical trials indicate that broad-spectrum melanocortin agonists induce pigmentation with limited side effects. The desired compound would have a short half-life and be topically applied. Applications include skin cancer prevention, UV-free tanning, inhibition of tanning and treatment of pigmentation disorders, such as tyrosinase-positive albinism.

25 The role of melanocortin receptors in regulation of adiposity signaling and food intake has been recently reviewed (*Nature* 404:661-669, 2000). Direct experimental evidence for the individual role of MC4 and MC3 receptors in energy homeostasis has not yet been reported due to the lack of potent and specific MC4 and MC3 agonists. Central administration of synthetic, non-selective MC-3R and MC4-R agonists, such as cyclic side-chain-lactam-

WO 03/031410

PCT/US02/32282

modified peptide MT-II suppresses food intake in rodents and monkeys, and stimulates energy expenditure resulting in reduced adiposity (*Endocrinology* 142:2586-2592, 2001). Conversely, selective peptide antagonists of the MC4 receptor stimulate food consumption and result in increased body weight, suggesting the main effects of agonist induced inhibition of food consumption are mediated by MC4-R receptor activity. (*European J. Pharmacol.* 405:25-32, 2000). Selective small molecule MC4-R antagonists also stimulate food intake in animal models of cachexia.

Genetically modified animals lacking the MC4-R receptor are hyperphagic and obese (*Cell* 88:131-141, 1997). Humans with defective melanocortin 4 receptors exhibit marked hyperphagia and increased body mass relative to their normal siblings (*Nature Genet.* 20:111-114, 1998). In addition, studies with mice lacking functional MC-3 receptors suggest that agonist stimulation of this receptor may also play a role in control of energy homeostasis, feeding efficiency, metabolism and bodyweight (*Endocrinology* 141:3518-3521, 2000). Therefore MC4-R and MC3-R agonists may be useful in the control of obesity and in treatment of related disorders including diabetes.

Due to their important biological role, a number of agonists and antagonists of the MC receptors have been suggested. For example, U.S. Patent No. 6,054,556 is directed to a family of cyclic heptapeptides which act as antagonists for MC1, MC3, MC4 and MC5 receptors; U.S. Patent No. 6,127,381 is directed to isoquinoline compounds which act upon MC receptors for controlling cytokine-regulated physiologic processes and pathologies; and published PCT Application No. WO 00/74679 is directed to substituted piperidine compounds that act as selective agonists of MC4-R. Published PCT Application No. WO01/05401 is directed to small peptides that are MC3-R specific agonists.

Accordingly, while significant advances have been made in this field, there is still a need in the art for ligands to the MC receptors and, more specifically, to agonists and/or antagonists to such receptors, particularly small molecules. There is also a need for pharmaceutical compositions containing the same, as well as methods relating to the use thereof to treat conditions associated with the MC receptors. The present invention fulfills these needs, and provides other related advantages.

WO 03/031410

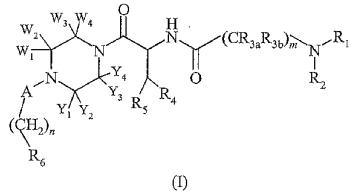
PCT/US02/32282

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In brief, this invention is directed to compounds that function as melanocortin (MC) receptor ligands. In this context, the term "ligand" means a molecule that binds or forms a complex with one or more of the MC receptors. This invention is also directed to compositions containing one or more MC receptor ligands in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, as well as to methods for treating conditions or disorders associated with MC receptors.

In one embodiment, this invention is directed to MC receptor ligands which have the following structure (I):

10



including stereoisomers, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A, m, n, R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R₅, R₆, W₁, W₂, W₃, W₄, Y₁, Y₂, Y₃ and Y₄ are as defined herein.

The MC receptor ligands of this invention have utility over a broad range of therapeutic applications, and may be used to treat disorders or illnesses, including (but not limited to) eating disorders, obesity, inflammation, pain, chronic pain, skin disorders, skin and hair coloration, sexual dysfunction, dry eye, acne, anxiety, depression, and/or Cushing's disease. A representative method of treating such a disorder or illness includes administering an effective amount of a ligand of this invention, preferably in the form of a pharmaceutical composition, to an animal (also referred to herein as a "patient", including a human) in need thereof. The ligand may be an antagonist or agonist or may stimulate a specific melanocortin receptor while functionally blocking a different melanocortin receptor. Accordingly, in

WO 03/031410

PCT/US02/32282

another embodiment, pharmaceutical compositions are disclosed containing one or more ligands of this invention in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

In one embodiment, the MC receptor ligands of this invention are agonists to one or more MC receptors, and are useful in medical conditions where a melanocortin receptor agonist is beneficial. For example, the compounds of this invention may be utilized as MC4-R specific agonists or MC3-R specific agonists. Alternatively, the agonist may have mixed activity on the MC3 and MC4 receptor, and function as an antagonist of one of these receptors. In this context, the compounds of this invention may be used to treat obesity, erectile and/or sexual dysfunction, or diabetes mellitus.

10 In another embodiment, compounds of this invention may serve as antagonists to either the MC3-R or MC4-R receptor. Such antagonists have beneficial therapeutic effects, especially in the treatment of cachexia or wasting disease associated with cancer, AIDS, failure to thrive syndrome, and diseases associated with aging and senility. In more specific embodiments, the compounds are MC4-R antagonists for treatment of cachexia or wasting
15 disease associated with cancer, AIDS, failure to thrive syndrome, and diseases associated with aging and senility.

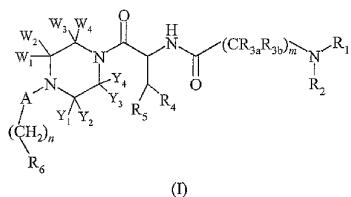
These and other aspects of this invention will be apparent upon reference to the following detailed description and attached figures. To that end, certain patent and other documents are cited herein to more specifically set forth various aspects of this invention.
20 Each of these documents is hereby incorporated by reference in its entirety.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As mentioned above, in one embodiment the present invention is generally directed to compounds having the following structure (I):

WO 03/031410

PCT/US02/32282



5 or a stereoisomer, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

n is 0, 1, 2, or 3;

m is 1, 2, 3, or 4;

A is alkanediyl optionally substituted with R₇;

10 R₁ and R₂ are the same or different and independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl, or -C(=O)R₁₀;
or R₁ and R₂ taken together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycle or substituted heterocycle;

15 R_{3a} and R_{3b} are the same or different and independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl;
or R_{3a} and R_{3b} taken together with the carbon atom to which they are attached form a homocycle, substituted homocycle, heterocycle, or substituted heterocycle;

20 R_{3a} and the carbon atom to which it is attached taken together with one or both of R₁ and R₂ and the nitrogen to which it is attached form heterocycle or substituted heterocycle;

R₄ is aryl, substituted aryl, heteroaryl, or substituted heteroaryl;

R₅ is hydrogen, hydroxy, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl,

25 heterocycle, or substituted heterocycle;

WO 03/031410

PCT/US02/32282

- R_6 is cyano, nitro, heterocycle, substituted heterocycle, $-NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_{10}$, $-OC(=O)NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)OR_8$, $-NR_8C(=O)R_{10}$, $-NR_8C(=O)NR_8R_9$, $-NR_8S(=O)R_{11}$, $-S(=O)_pNR_8R_9$, $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$, or $-OR_{12}$;
- R_7 is alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, substituted heterocyclealkyl, cyano, nitro, $-NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)OR_8$, $-NR_8C(=O)R_{10}$, $-NR_8C(=O)NR_8R_9$, $-NR_8S(=O)R_{11}$, $-S(=O)_pR_{11}$, $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$, or $-OR_{12}$;
- R_8 and R_9 are the same or different and, at each occurrence, independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl or substituted heterocyclealkyl;
- 10 R_{10} , R_{11} and R_{12} are the same or different and, at each occurrence, independently hydrogen, halogen, cyano, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl or substituted heterocyclealkyl;
- 15 W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are the same or different and, at each occurrence, independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, substituted heterocyclealkyl, cyano, nitro, $-NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)OR_{10}$, $-NR_8C(=O)R_{10}$, $-NR_8C(=O)NR_8R_9$, $-NR_8S(=O)R_{11}$, $-S(=O)_pR_{11}$, $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$, or $-OR_{12}$;
- 20 or any of one of W_1 , W_2 , W_3 or W_4 and the carbon to which it is attached together with any one of Y_1 , Y_2 , Y_3 or Y_4 and the carbon to which it is attached form a bridging heterocycle or substituted heterocycle; and
- p is, at each occurrence, 0, 1 or 2.

25 As used herein, the above terms have the following meaning:

“Alkyl” means a straight chain or branched, noncyclic or cyclic, unsaturated or saturated aliphatic hydrocarbon containing from 1 to 10 carbon atoms, while the term “lower alkyl” has the same meaning as alkyl but contains from 1 to 6 carbon atoms. Representative saturated straight chain alkyls include methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, and

WO 03/031410

PCT/US02/32282

the like; while saturated branched alkyls include isopropyl, *sec*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, isopentyl, and the like. Representative saturated cyclic alkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH₂cyclohexyl, and the like; while unsaturated cyclic alkyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, -CH₂cyclohexenyl, and the like. Cyclic alkyls are also referred to herein as a "homocycle", and include bicyclic rings in which a homocycle is fused to a benzene ring. Unsaturated alkyls contain at least one double or triple bond between adjacent carbon atoms (referred to as an "alkenyl" or "alkynyl", respectively). Representative straight chain and branched alkenyls include ethylenyl, propylenyl, 1-but enyl, 2-but enyl, isobutylene, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-methyl-1-but enyl, 2-methyl-2-but enyl, 2,3-dimethyl-2-but enyl, and the like; while representative straight chain and branched alkynyls include acetylenyl, propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 1-pentyne, 2-pentyne, 3-methyl-1-butynyl, and the like.

"Alkanediyl" means a divalent alkyl from which two hydrogen atoms are taken from the same carbon atom or from different carbon atoms, such as -CH₂-₂, -CH₂CH₂-₂, -CH₂CH₂CH₂-₂, -CH(CH₃)CH₂-₂, -cyclopentane-, -cyclohexane-, -cycloheptane-, and the like.

"Aryl" means an aromatic carbocyclic moiety such as phenyl or naphthyl.

"Arylalkyl" means an alkyl having at least one alkyl hydrogen atom replaced with an aryl moiety, such as benzyl (*i.e.*, -CH₂phenyl), -(CH₂)₂phenyl, -(CH₂)₃phenyl, -CH(phenyl)₂, and the like.

"Heteroaryl" means an aromatic heterocycle ring of 5- to 10 members and having at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and containing at least 1 carbon atom, including both mono- and bicyclic ring systems. Representative heteroaryls are furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, benzoxadiazolyl, thiadiazolyl, indazolyl and quinazolinyl.

"Heteroarylalkyl" means an alkyl having at least one alkyl hydrogen atom replaced with a heteroaryl moiety, such as -CH₂pyridinyl, -CH₂pyrimidinyl, and the like.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

"Heterocycle" (also referred to herein as a "heterocyclic ring") means a 4- to 7-membered monocyclic, or 7- to 10-membered bicyclic, heterocyclic ring which is saturated, unsaturated, or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be 5 optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized, including bicyclic rings in which any of the above heterocycles are fused to a benzene ring. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Heterocycles include heteroaryls as defined above. Thus, in addition to the heteroaryls listed above, heterocycles also include morpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, 10 valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrafuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydroprimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

"Heterocyclealkyl" means an alkyl having at least one alkyl hydrogen atom replaced with a heterocycle, such as -CH₂morpholinyl, and the like.

15 The term "substituted" as used herein means any of the above groups (*i.e.*, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylkyl, heterocycle and heterocyclealkyl) wherein at least one hydrogen atom is replaced with a substituent. In the case of an oxo substituent ("=O") two hydrogen atoms are replaced. When substituted, "substituents" within the context of this invention include oxo, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino, 20 dialkylamino, alkyl, alkoxy, thioalkyl, haloalkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroarylkyl, substituted heteroarylkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, substituted heterocyclealkyl, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)R_a, -OS(=O)R_a, -S(=O)₂OR_a, 25 -CH₂S(=O)R_a, -CH₂S(=O)₂NR_aR_b, =NS(=O)R_a, and -S(=O)₂NR_aR_b, wherein R_a and R_b are the same or different and independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heteroarylkyl, substituted heteroarylkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, substituted

WO 03/031410

PCT/US02/32282

heterocycloalkyl, carbocycle, substituted carbocycle, carbocycloalkyl or substituted carbocycloalkyl.

“Halogen” means fluoro, chloro, bromo and iodo.

“Haloalkyl” means an alkyl having at least one hydrogen atom replaced with 5 halogen, such as trifluoromethyl and the like.

“Alkoxy” means an alkyl moiety attached through an oxygen bridge (*i.e.*, -O-alkyl) such as methoxy, ethoxy, and the like.

“Thioalkyl” means an alkyl moiety attached through a sulfur bridge (*i.e.*, -S-alkyl) such as methylthio, ethylthio, and the like.

10 “Alkylamino” and “dialkylamino” mean one or two alkyl moiety attached through a nitrogen bridge (*i.e.*, -N-alkyl) such as methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, and the like.

“Mono- or di(cycloalkyl)methyl” represents a methyl group substituted with one or two cycloalkyl groups, such as cyclopropylmethyl, dicyclopropylmethyl, and the like.

15 “Alkylcarbonylalkyl” represents an alkyl substituted with a -C(=O)alkyl group.

“Alkylcarbonyloxyalkyl” represents an alkyl substituted with a -C(=O)Oalkyl group or a -OC(=O)alkyl group.

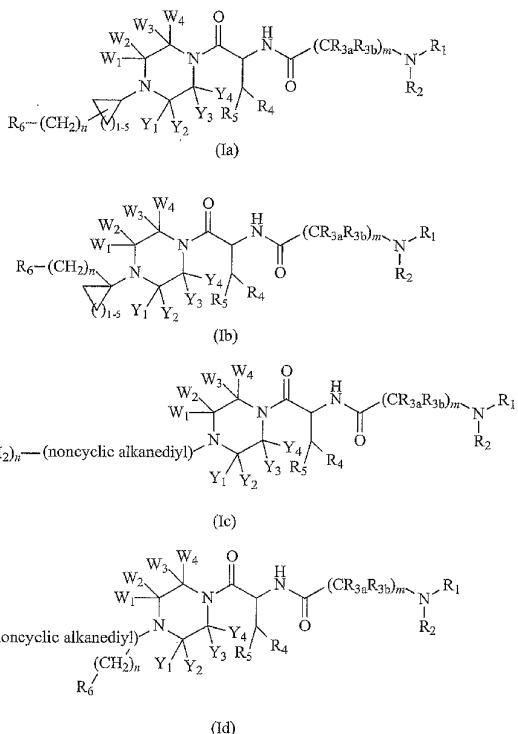
“Mono- or di(alkyl)amino represents an amino substituted with one alkyl or with two alkyls, respectively.

20 “Alkylamino” and “dialkylamino” mean one or two alkyl moiety attached through a nitrogen bridge (*i.e.*, -N-alkyl) such as methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, and the like.

Depending upon whether the alkanediyl group of moiety “A” is cyclic or noncyclic, representative compounds of the present invention include (but are not limited to) 25 the following structures (Ia) through (Id):

WO 03/031410

PCT/US02/32282



10

15

It should be understood that in structure (Ia), the cyclic alkanediyl group includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, wherein the “ $R_6-(CH_2)_n$ ” group is attached to the carbocyclic ring at any location except the carbon atom that is attached to the

12

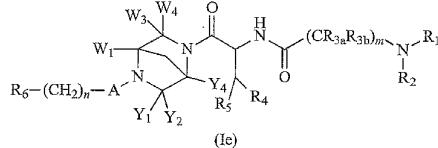
WO 03/031410

PCT/US02/32282

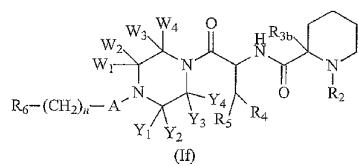
nitrogen atom of the piperazine group. This later embodiment being represented by structure (Ib). Similarly, structure (Ic) represents noncyclic alkanediyl groups, wherein the “ $R_5(CH_2)_n$ ” group is attached to the alkanediyl group at any location except the carbon atom that is attached to the nitrogen atom of the piperazine group. This later embodiment being 5 represented by structure (Id).

A representative compound where moieties “ W_2 ” and “ Y_3 ” are taken together to form a bridging heterocycle includes (but are not limited to) structure (Ie), while a representative compound where moieties “ R_{3a} ” and “ R_{3b} ” are taken together to form a heterocycle includes (but is not limited to) structure (If):

10



15



The compounds of the present invention may be prepared by known organic 20 synthesis techniques, including the methods described in more detail in the following Reaction Schemes and Examples. Piperazine subunits of this invention are commercially available, including those having a bridging heterocycle or substituted heterocycle, are known in the literature or may be synthesized from extensions of known methods. Furthermore, compounds

WO 03/031410

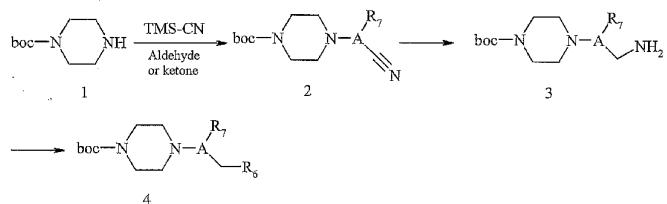
PCT/US02/32282

of the present invention may be synthesized by a number of methods, both convergent and sequential, utilizing solution or solid phase chemistry.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

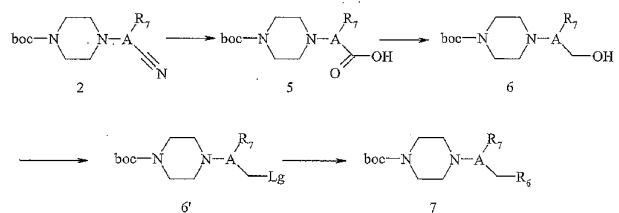
Reaction Scheme 1



A mono-protected piperazine, here illustrated as N-tert-butylloxycarbonyl-piperazine **1**, may be reacted with aldehydes or ketones under the conditions of the Strecker reaction with cyanide or trimethylsilylcyanide to produce α -amino nitriles **2**. The procedures are illustrated here with aldehydes but ketones and cyclic ketones may also be used. Reduction of **2** with reagents such as LiAlH₄ produces primary amine intermediate **3** which is versatile for forming a large number of compounds **4**, where the nitrogen may be alkylated, acylated, sulfonylated or incorporated into heterocyclic structures.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

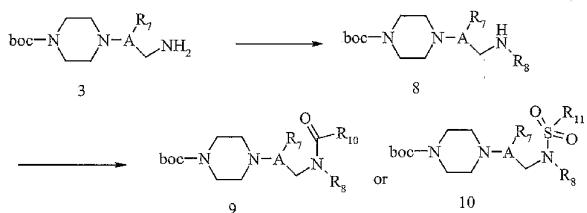
Reaction Scheme 2

5 The nitrile **2** may be hydrolyzed, and if necessary protected to provide amino acid **5**. LiAlH₄ reduction produces primary alcohol **6**. The primary alcohol **6** may be converted to leaving groups such as chlorides, bromides or sulfonyl esters such as mesyl, tosyl, nosyl, triflyl and the like and reacted with nucleophiles. A particularly useful application of this chemistry is to react activated **6'** with heterocyclic molecules to produce compound **7**
 10 where R₆ is a triazole or other heterocycle.

WO 03/031410

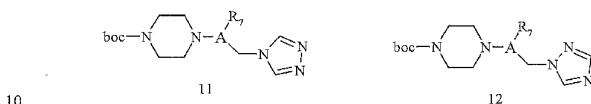
PCT/US02/32282

Reaction Scheme 3



Compound **3** may be reductively alkylated with aldehydes to produce **8** or reacted with sulfonate esters to produce **8**, compound **8** in turn may also be acylated or sulfonylated to produce structures such as **9** or **10**.

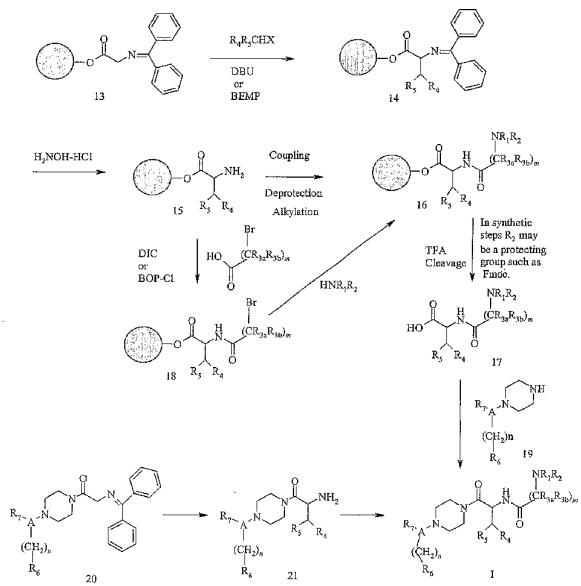
Reaction Scheme 4



Modification of the displacement conditions (leaving group, solvent, base, phase-transfer conditions) can provide selective regioisomeric modification of heterocycles such as the 1,2,4- triazoles as illustrated. Alternatively reaction of 1,2,4 triazole with acrylonitrile followed by displacement of alkyl mesylates and base elimination of the cyano ethyl group is a directed method for specific alkylation at the 4-position of 1,2,4-triazoles to provide general structures such as **11** (Horvath 1995). A number of similar methods are known in the art for directing alkylation in heterocyclic systems. In addition it is possible to modify alcohol **6** using triphenylphosphine and disubstituted azo derivatives (DEAD, DIAD and the like) to produce derivatized compounds such as **12**.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Reaction Scheme 5

- 5 Dipeptide sub-units may be formed by the coupling of protected peptide
fragments to a free amine of a piperazine subunit or by stepwise coupling to the piperazine,
followed by deprotection, and coupling of individual amino acids by methods well known in
the art. A solid state or traditional chemistry methodology may be employed. Novel amino
acids in this invention were formed from glycine units **13** which were modified by the reaction
10 with bases such as BEMP or DBU followed by α -carbon alkylation with alkyl halides to form
novel α -substituted amino acids **15**. Similarly aldol type reactions with **13** and aldehydes and

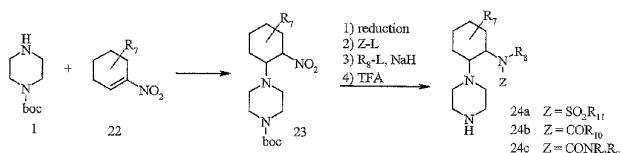
WO 03/031419

PCT/US02/32282

ketones produce novel β -hydroxy amino acids. These methods can be extended to the synthesis of optically active amino acids by use of a chiral auxiliary (O'Donnel 1998). In order make compounds on large scale it is possible to apply the same chemistry to intermediates such as **20** to produce alkylated amino acids such as **21**. In addition a variety of methods are well known in the art for producing novel optically active amino acids (Williams, R. M., *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford 1989).

Compounds containing N-terminal N-substituted glycines may be synthesized by acylation with substituted bromo acetic acid derivatives to give α -bromo compounds such as **18** followed by displacement with amines in polar aprotic solvents such as DMSO.

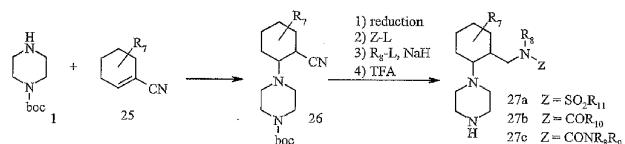
10 Reaction Scheme 6



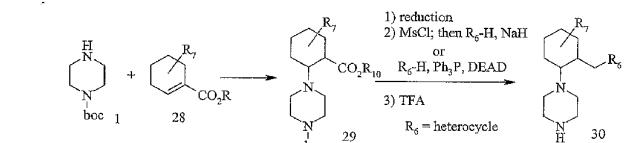
Additional piperazine subunits may be synthesized using the following methodologies or related methods known in the art. Michael addition of piperidine **1** or anions derived from this amine to an appropriate nitro alkene **22** produces nitro substituted-cyclohexyl piperazine **23**. Reduction produces a versatile intermediate that may be alkylated, acylated or sulfonylated. In turn these derivatives may be further modified as illustrated.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

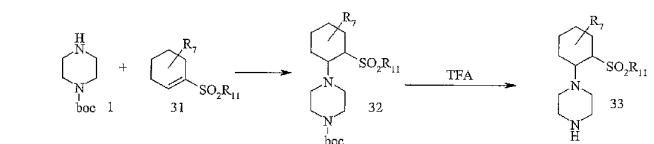


In a similar manner Michael addition of **1** or anions derived from **1** to unsaturated nitrile **25** produces cyanocyclohexyl piperazines **26**. Reduction produces amines which may be alkylated, acylated or sulfonylated. These intermediates may also be modified by methods well known in the art to produce structures such as **27**.



10

In addition the intermediate amine may be elaborated to produce a variety of heterocyclic substituents of general structure **30**.



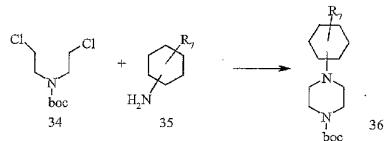
15

Conjugate addition of piperazines to unsaturated sulfones may also be utilized to produce sulfonyl substituted piperazines **33**.

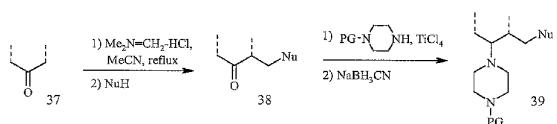
20

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Reaction Scheme 7

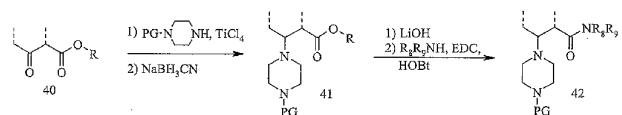
5 A diverse variety of piperazines suitable for incorporation into structures of general formula 1 are possible using protected and non-protected nitrogen mustards. This process is illustrated for Boc protected mustard reagent 34 reacting with a general cyclic structure 35 to form piperazine subunit of general formula 36. 35 may be cyclic C₃₋₈ or acyclic.

10 Reaction Scheme 8

Cyclic or noncyclic ketones 37 in the presence of dimethylammonium chloride
15 and an appropriate nucleophile (NuH) give substituted ketone 38. Reductive alkylation of 38 with a protected piperazine or piperazine analog in the presence of a Lewis acid such as TiCl₄ gives an imine which undergoes hydride reduction to give 39.

WO 03/031410

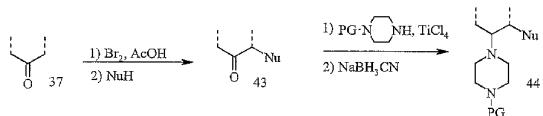
PCT/US02/32282

Reaction Scheme 9

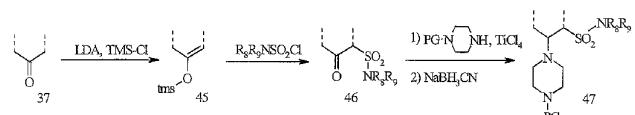
5 Reductive alkylation of **40** with a protected piperazine or piperazine analog in the presence of a Lewis acid such as TiCl_4 gives an imine which undergoes hydride reduction to give **41**. Hydrolysis of the ester followed by amide formation gives **42**.

Reaction Scheme 10

10



Bromination of **37** using standard conditions such as bromine in acetic acid, is followed by nucleophilic (Nu) displacement to give **43**. Reductive alkylation of **43** with a 15 protected piperazine or piperazine analog in the presence of a Lewis acid such as TiCl_4 gives an imine which undergoes hydride reduction to give **44**.

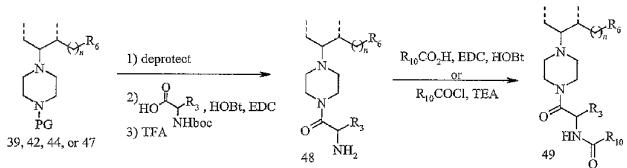
Reaction Scheme 11

20

WO 03/031410

PCT/US02/32282

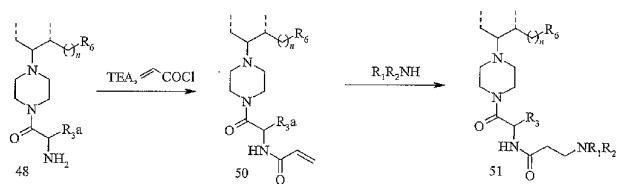
Directed enolization of **37** under conditions such as trimethylsilyl chloride and lithium diisopropylamide gives **45** which which undergoes reaction with a chlorosulfonamide to give α -ketosulfonamide **46**. Reductive alkylation of **46** with a protected piperazine or piperazine analog in the presence of a Lewis acid such as $TiCl_4$ gives an imine which undergoes hydride reduction to give **47**.

Reaction Scheme 12

10 Any of intermediates **39**, **42**, **44**, or **47** are deprotected followed by coupling to a peptide moiety using standard conditions such as 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) to give **48** (following an additional deprotection step using trifluoroacetic acid, if necessary). Addition of a substituted acid via standard peptide coupling conditions or of an acid halide in the presence of a base
15 such as triethylamine gives **49**.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Reaction Scheme 13

5 Addition of acryloyl chloride to **48** in the presence of a base such as triethylamine gives acrylamide **50** which may undergo Michael addition with an appropriate amine to give **51**.

Representative compounds of this invention include (but are not limited to) the following:

- 10 1-{2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 10 1-{2-(2-Amino-3-phenylpropionamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 15 1-{2-(2-Amino-indan-2-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 15 1-{2-(2-Amino-indan-2-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(3-phenylureido)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 20 1-{2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(3-phenylureido)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 20 1-{2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(benzylsulfonamido)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 25 1-{2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(3-phenoxy carbonyl amino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 25 1-{2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(3-phenylthiocarbonyl amino)methyl]cyclohexyl}piperazine;

WO 03/031410

PCT/US02/32282

- 1-{2-(Isoquinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 5 1-{2-(2-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene-2-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 10 1-{2-(2-Aminopropionamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 15 1-{2-[2-(Methoxycarbonylamino)acetamido]-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 20 1-{2-[2-(Methoxycarbonylamino)acetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[benzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 25 1-{2-[2-(Acetamino)acetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[benzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 30 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[thiazol-2-ylmethoxy]amino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 15 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[pyridin-2-ylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 20 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[1-imidazol-1-yl)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 25 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[guanidino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 30 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[guanidinocarbonyl)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 15 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[guanidinocarbonyl)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 20 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[N'-benzyl-guanidinocarbonyl)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 25 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1-[N'-benzyl-guanidinocarbonyl)methyl]cyclohexyl}piperazine;

WO 03/031410

PCT/US02/32282

- 1-{2-[2-aminoacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-aminoethyl(aminocarbonylmethyl)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 5 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[3-methoxyphenyl]acetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 10 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[4-methoxyphenyl]acetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 15 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-fluorophenyl]acetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[3-fluorophenyl]acetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[4-fluorophenyl]acetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 20 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(benzoylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(phenylureido)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 25 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(phenylsulfonamido)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(2-fluorobenzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(benzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 30 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(3-fluorobenzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(methoxybenzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[(2-trifluoromethylbenzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;

WO 03/031410

PCT/US02/32282

- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-hydroxylethylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-methoxylethylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 5 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[1,1,1-trifluoroethylethylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-phenethylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 10 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-fluorophenethylamino)methyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-fluorobenzylamino)ethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-(benzoylamino)ethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 15 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-(phenylsulfonamido)ethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Aminopropionamido)-3-(2,4-dichlorophenyl)propionyl}-4-{1-[2-(phenylureido)ethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isouquinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 20 1-{2-(1-Amino-indan-1-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(3-Amino-3-phenylpropionamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 25 1-{2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isouquinoline-1-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 1-{2-(2-Amino-2-phenylacetamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
- 30 1-{2-(Quinoline-3-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;

WO 03/031410

PCT/US02/32282

1-{2-[2-Amino-3-(2-pyridyl)propionamido]-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine;
1-{2-[2-Amino-3-(3-pyridyl)propionamido]-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine; and
5 1-{2-[2-Amino-3-(4-pyridyl)propionamido]-3-(4-chlorophenyl)propionyl}-4-{1-[phenylacetamidomethyl]cyclohexyl}piperazine.

The compounds of the present invention may generally be utilized as the free acid or free base. Alternatively, the compounds of this invention may be used in the form of acid or base addition salts. Acid addition salts of the free amino compounds of the present 10 invention may be prepared by methods well known in the art, and may be formed from organic and inorganic acids. Suitable organic acids include maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, methanesulfonic, acetic, trifluoroacetic, oxalic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, mandelic, cinnamic, aspartic, stearic, palmitic, glycolic, glutamic, and benzenesulfonic acids. Suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, 15 phosphoric, and nitric acids. Base addition salts included those salts that form with the carboxylate anion and include salts formed with organic and inorganic cations such as those chosen from the alkali and alkaline earth metals (for example, lithium, sodium, potassium, magnesium, barium and calcium), as well as the ammonium ion and substituted derivatives thereof (for example, dibenzylammonium, benzylammonium, 2-hydroxyethylammonium, and 20 the like). Thus, the term "pharmaceutically acceptable salt" of structure (I) is intended to encompass any and all acceptable salt forms.

In addition, prodrugs are also included within the context of this invention. Prodrugs are any covalently bonded carriers that release a compound of structure (I) *in vivo* when such prodrug is administered to a patient. Prodrugs are generally prepared by modifying 25 functional groups in a way such that the modification is cleaved, either by routine manipulation or *in vivo*, yielding the parent compound. Prodrugs include, for example, compounds of this invention wherein hydroxy, amine or sulfhydryl groups are bonded to any group that, when administered to a patient, cleaves to form the hydroxy, amine or sulfhydryl groups. Thus, representative examples of prodrugs include (but are not limited to) acetate, formate and

WO 03/031410

PCT/US02/32282

benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups of the compounds of structure (I). Further, in the case of a carboxylic acid (-COOH), esters may be employed, such as methyl esters, ethyl esters, and the like.

With regard to stereoisomers, the compounds of structure (I) may have chiral centers and may occur as racemates, racemic mixtures and as individual enantiomers or diastereomers. All such isomeric forms are included within the present invention, including mixtures thereof. Compounds of structure (I) may also possess axial chirality which may result in atropisomers. Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention. In addition, some of the compounds of structure (I) may also form solvates with water or other organic solvents. Such solvates are similarly included within the scope of this invention.

The compounds of this invention may be evaluated for their ability to bind to a MC receptor by techniques known in this field. For example, a compound may be evaluated for MC receptor binding by monitoring the displacement of an iodinated peptide ligand, typically [¹²⁵I]-NDP- α -MSH, from cells expressing individual melanocortin receptor subtypes. To this end, cells expressing the desired melanocortin receptor are seeded in 96-well microtiter Primaria-coated plates at a density of 50,000 cells per well and allowed to adhere overnight with incubation at 37 °C in 5% CO₂. Stock solutions of test compounds are diluted serially in binding buffer (D-MEM, 1 mg/ml BSA) containing [¹²⁵I]-NDP- α -MSH (10⁵ cpm/ml). Cold 20 NDP- α -MSH is included as a control. Cells are incubated with 50 μ l of each test compound concentration for 1 hour at room temperature. Cells are gently washed twice with 250 μ l of cold binding buffer and then lysed by addition of 50 μ l of 0.5 M NaOH for 20 minutes at room temperature. Protein concentration is determined by Bradford assay and lysates are counted by liquid scintillation spectrometry. Each concentration of test compound is assessed in triplicate. 25 IC₅₀ values are determined by data analysis using appropriate software, such as GraphPad Prism, and data are plotted as counts of radiolabeled NDP-MSH bound (normalized to protein concentration) versus the log concentration of test compound.

In addition, functional assays of receptor activation have been defined for the MC receptors based on their coupling to G_i proteins. In response to POMC peptides, the MC

WO 03/031410

PCT/US02/32282

receptors couple to G_s and activate adenylyl cyclase resulting in an increase in cAMP production. Melanocortin receptor activity can be measured in HEK293 cells expressing individual melanocortin receptors by direct measurement of cAMP levels or by a reporter gene whose activation is dependent on intracellular cAMP levels. For example, HEK293 cells 5 expressing the desired MC receptor are seeded into 96-well microtiter Primaria-coated plates at a density of 50,000 cells per well and allowed to adhere overnight with incubation at 37°C in 5% CO₂. Test compounds are diluted in assay buffer composed of D-MEM medium and 0.1 mM isobutylmethylxanthine and assessed for agonist and/or antagonist activity over a range of concentrations along with a control agonist α-MSH. At the time of assay, medium is removed 10 from each well and replaced with test compounds or α-MSH for 30 minutes at 37°C. Cells are harvested by addition of an equal volume of 100% cold ethanol and scraped from the well surface. Cell lysates are centrifuged at 8000 x g and the supernatant is recovered and dried under vacuum. The supernatants are evaluated for cAMP using an enzyme-linked immunoassay such as Biotrak, Amersham. EC₅₀ values are determined by data analysis using 15 appropriate software such as GraphPad Prism, and data are plotted as cAMP produced versus log concentration of compound.

As mentioned above, the compounds of this invention function as ligands to one or more MC receptors, and are thereby useful in the treatment of a variety of conditions or diseases associated therewith. In this manner, the ligands function by altering or regulating the 20 activity of an MC receptor, thereby providing a treatment for a condition or disease associated with that receptor. In this regard, the compounds of this invention have utility over a broad range of therapeutic applications, and may be used to treat disorders or illnesses, including (but not limited to) eating disorders, cachexia, obesity, diabetes, metabolic disorders, inflammation, pain, skin disorders, skin and hair coloration, male and female sexual dysfunction, erectile 25 dysfunction, dry eye, acne and/or Cushing's disease.

The compounds of the present invention may also be used in combination therapy with agents that modify sexual arousal, penile erections, or libido such as sildenafil, yohimbine, apomorphine or other agents. Combination therapy with agents that modify food intake, appetite or metabolism are also included within the scope of this invention. Such

WO 03/031410

PCT/US02/32282

agents include, but are not limited to, other MC receptor ligands, ligands of the leptin, NPY, melanin concentrating hormone, serotonin or B₃ adrenergic receptors.

In another embodiment, pharmaceutical compositions containing one or more compounds of this invention are disclosed. For the purposes of administration, the compounds 5 of the present invention may be formulated as pharmaceutical compositions. Pharmaceutical compositions of the present invention comprise a compound of structure (I) and a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent. The compound is present in the composition in an amount which is effective to treat a particular disorder of interest, and preferably with acceptable toxicity to the patient. Typically, the pharmaceutical composition 10 may include a compound of this invention in an amount ranging from 0.1 mg to 250 mg per dosage depending upon the route of administration, and more typically from 1 mg to 60 mg. Appropriate concentrations and dosages can be readily determined by one skilled in the art.

Pharmaceutically acceptable carrier and/or diluents are familiar to those skilled 15 in the art. For compositions formulated as liquid solutions, acceptable carriers and/or diluents include saline and sterile water, and may optionally include antioxidants, buffers, bacteriostats and other common additives. The compositions can also be formulated as pills, capsules, granules, or tablets that contain, in addition to a compound of this invention, dispersing and surface active agents, binders, and lubricants. One skilled in this art may further formulate the compound in an appropriate manner, and in accordance with accepted practices, such as those 20 disclosed in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

In another embodiment, the present invention provides a method for treating a condition related to an MC receptor. Such methods include administration of a compound of the present invention to a warm-blooded animal in an amount sufficient to treat the condition. 25 In this context, "treat" includes prophylactic administration. Such methods include systemic administration of compound of this invention, preferably in the form of a pharmaceutical composition as discussed above. As used herein, systemic administration includes oral and parenteral methods of administration. For oral administration, suitable pharmaceutical compositions include powders, granules, pills, tablets, and capsules as well as liquids, syrups,

WO 03/031410

PCT/US02/32282

suspensions, and emulsions. These compositions may also include flavorants, preservatives, suspending, thickening and emulsifying agents, and other pharmaceutically acceptable additives. For parental administration, the compounds of the present invention can be prepared in aqueous injection solutions that may contain buffers, antioxidants, bacteriostats, and other
5 additives commonly employed in such solutions.

The following examples are provided for purposes of illustration, not limitation.

EXAMPLES

Aqueous Work Up

The reaction mixture was concentrated under a stream of nitrogen, taken up in
10 dichloromethane, washed with aqueous sodium bicarbonate, and again concentrated. Final compounds were dissolved in methanol and filtered prior to preparative HPLC purification.

HPLC columns and gradients

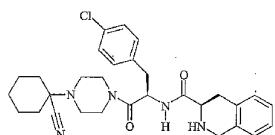
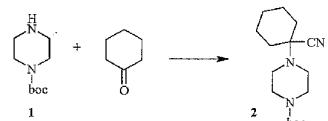
Analytical HPLC columns were BHK laboratories ODS/0/13 30X75 mm, 5 μ m,
120 A; the standard gradient was 1 mL / min 10 – 90% CH₃CN in water over 2 minutes; then
15 90% CH₃CN for 1 minute. Constant percentage of 0.1% TFA was added.

Prep HPLC column

YMC AQ, 5 μ m, 120 A20, 20 X 50 mm cartridges

WO 03/031410

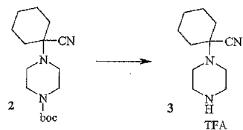
PCT/US02/32282

EXAMPLE 15 Step 1A: Synthesis of Nitrile

Cyclohexanone (27 mmol) was dissolved in water (80 mL) and treated with
 10 sodium metabisulfite (2.57 g, 13.5 mmol). The mixture was stirred for 90 min and the
 protected piperazine **1** (27 mmol) was added. After an additional 2 h, sodium cyanide (1.38 g,
 28.2 mmol) was added and stirring was continued for 20 h. The mixture was extracted three
 times with dichloromethane (30 mL), the extracts were combined, dried (MgSO_4), and
 concentrated to afford **2**.

WO 03/031410

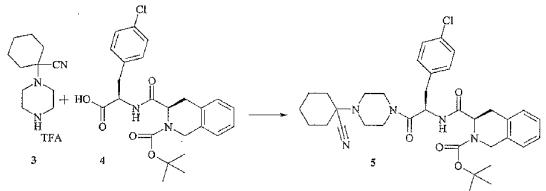
PCT/US02/32282

Step 1B: Deprotection

5 Compound 2 was dissolved in dichloromethane, treated with an equal volume of anhydrous trifluoroacetic acid and stirred 0.5 hours at room temperature. The solvent was removed in vacuo. The compound was suspended in dichloromethane, the solvent removed and the residue pumped under high vacuum to give compound 3.

Step 1C: Peptide Coupling

10



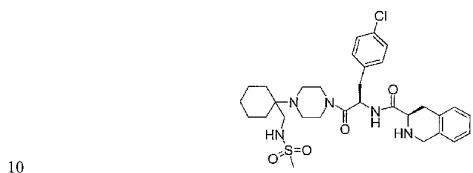
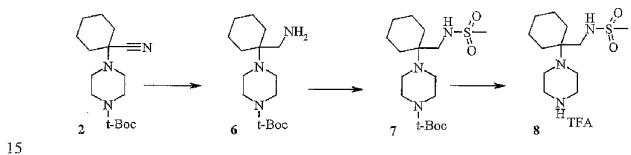
10 Dipeptide 4 (100 mg) was dissolved in CH₂Cl₂ (4 mL) and was treated with 80 uL of DIIEA. HBTU (206 mg) was added and the reaction stirred ~ 30 minutes. The piperazine-TFA salt 3 was added in 1 mL dry CH₂Cl₂ and the reaction stirred ~ 60 hours. The 15 reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and was washed with 10% sodium bicarbonate solution, water and saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo to give oil 5.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 1D: Deprotection and Purification

Dipeptide **5** was dissolved in 500 uL of CH₂Cl₂ and was treated with 500 uL anhydrous TFA. The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature and was concentrated. A portion of this material was purified using preparative thin layer chromatography eluting with a mixture of methanol and dichloromethane. The compound of Example 1 was obtained after extraction from the silica as a colorless oil. RT = 2.763 min (gradient A), LC-MS (M- CN) + = 507.

EXAMPLE 2Step 2A: Sulfonamide

The nitrile **2** (0.853 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and LiAlH₄ (161 mg, 4.26 mmol) was added at 0°C. The reaction was brought to room temperature and stirred for 30 minutes. The mixture was cautiously treated with water (0.16 mL), 15% aqueous sodium hydroxide (0.16 mL), and water (0.48 mL) with vigorous stirring. The mixture was filtered 20 and the filtrate concentrated to afford the crude amine. This material (0.11 mmol) was

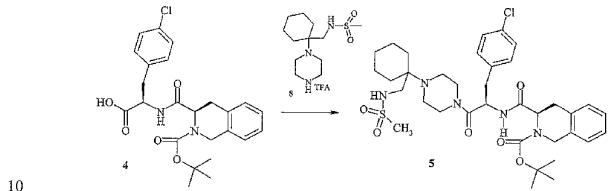
WO 03/031410

PCT/US02/32282

dissolved in dichloromethane (1 mL), treated with triethylamine (0.15 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.15 mmol), and the resulting mixture was stirred for 18 h. Workup according to procedure A produced the desired BOC-protected sulfonamide 7.

Sulfonamide 7 (0.338 mmole) was dissolved in 1 mL 1:1 dichloromethane:trifluoroacetic acid, after 1 hour the solvent was removed *in vacuo* and the residue was suspended in 1 mL of dichloromethane and evaporated to dryness under high vacuum to provide TFA salt 8.

Step 2B: Deprotection and Purification

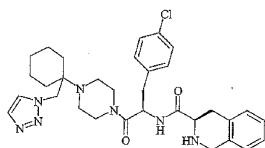


Protected dipeptide fragment 4 (0.05 mmole) was dissolved in 300 uL of dichloromethane, and 20 uL of N-diisopropyl-N-ethyl amine was added followed by HBTU. After 30 minutes the TFA piperidine salt 8 (0.05 mmole) was added in 500uL dichloromethane 15 and was stirred for approximately 15 hours. Aqueous work-up provided dipeptide 9.

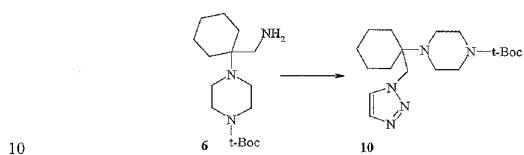
Dipeptide 9 was dissolved in 500 uL of CH₂Cl₂ and was treated with 500 uL anhydrous TFA. The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature and was concentrated *in vacuo*. A portion of this material was dissolved in CH₃CN and was purified using preparative C₁₈ HPLC-MS chromatography eluting with a gradient of acetonitrile in water containing 0.1% TFA. The compound of Example 2 was obtained as a colorless oil as the TFA salt after evaporation of solvent. RT = 2.419 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 20 616.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 3Step 3A: Synthesis of N-methanesulfonic 2,2-dichloroethylidene hydrazide

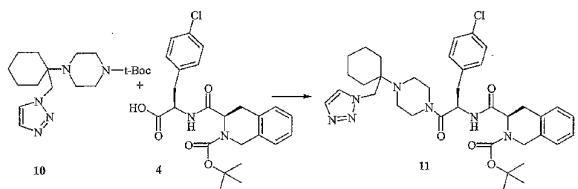
5 Mesylhydrazine (100 mg) was dissolved in 1.5 mL of propionic acid and was treated with dichloroacetaldehyde at 0 °C. After stirring for 1 hour at 0 °C, the white solid was collected by filtration and washed with toluene to provide the title compound.

Step 3B: Synthesis of 1,2,3 triazole

10 Amine **6** (0.58 mmole) was dissolved in 500 uL of methanol and 140 uL of triethylamine was added and the mixture was cooled to 0 °C. N-Methanesulfonic 2,2-dichloroethylidene hydrazide (100 mg) in 500 uL MeOH was added dropwise. The reaction 15 was then heated to 50 °C, and was stirred at this temperature for 15 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, dissolved in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution and saturated NaCl solution. The mixture was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to provide triazole **10** as an oil.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 3C: Deprotection and coupling

5 Triazole **10** (~0.58 mmole) was dissolved in 2 mL 1:1 dichloromethane:trifluoroacetic acid, after 30 minutes the solvent was removed in *vacuo* and the residue was suspended in 1 mL of dichloromethane and evaporated to dryness under high vacuum to provide TFA salt **10a**.

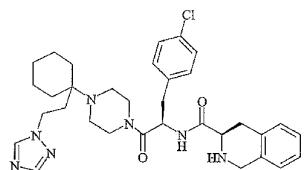
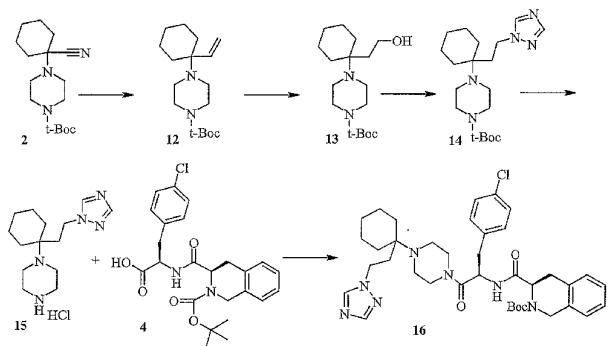
10 Protected dipeptide fragment **4** (240 mg) was dissolved in 1.5 mL of dichloromethane, and 0.34 mL of N-diisopropyl-N-ethyl amine was added followed by HBTU (385 mg). After 30 minutes, a solution of the TFA piperidine salt **10a** (240 mg) in 1 mL dichloromethane was added and stirred approximately 15 hours. Aqueous work-up provided dipeptide **11**.

Step 3D: Deprotection and Purification

15 Dipeptide **11** was dissolved in 500 μ L of CH_2Cl_2 and treated with 500 μ L anhydrous TFA. The reaction stirred 30 minutes at room temperature and was concentrated *in vacuo*. A portion of this material was dissolved in CH_3CN and purified using preparative C_{18} HPLC-MS chromatography eluting with a gradient of acetonitrile in water containing 0.1% TFA. The compound of Example 3 was obtained as the TFA salt as a colorless oil after 20 evaporation of solvent. RT = 2.428 min (gradient A), LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) = 590.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 45 Step 4A:

Nitrile **2** (500 mg) was dissolved in 3 mL of dry THF and was cooled to 0 °C
 10 under nitrogen atmosphere. A 1M solution of vinyl magnesium bromide (5 mL) was added dropwise via syringe over 5 minutes. The cooling bath was removed and the reaction stirred for 3 hours. The mixture was cooled to 0 °C and was quenched by the slow, careful addition of 8 mL of saturated NH₄Cl solution. The mixture was extracted three times with ethyl acetate; the organic layers were combined and washed with saturated sodium chloride solution and

WO 03/031410

PCT/US02/32282

dried over anhydrous sodium sulfate. Removal of the solvent *in vacuo* provided crude alkene **12** (500 mg).

Step 4B:

Alkene **12** (260 mg) was dissolved in 6 mL of dry THF and treated slowly under nitrogen with a 1M solution BH₃-THF in THF (4.5 mL). The reaction was heated at reflux for 15 hours, allowed to cool and concentrated *in vacuo*. MeOH (6 mL) was added cautiously, and concentrated. Again MeOH (6 mL) was added and concentrated. The mixture was then dissolved in 4 mL THF and ~300 μ L of 4 N NaOH was added followed by a H₂O₂ (30% solution, 500 μ L). The reaction stirred for two hours at room temperature and was diluted with a few mL of water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and saturated sodium chloride solution and concentrated to crude alcohol **13** (170 mg).

Step 4C:

A portion of the alcohol **13** (80 mg) was dissolved in THF (2 mL) followed by triphenylphosphine (90 mg) and diisopropylazido-dicarboxylate (DIAD 70 μ L) and was stirred for 5 minutes. 1,2,4-Triazole (20 mg) was added and the reaction was stirred for 15 hours. An additional 90 mg of triphenyl phosphine and DIAD (70 μ L) were added, stirred 5 minutes and then 1,2,4 triazole (60 mg) was added. The mixture stirred an additional three hours. Extractive work-up according to method A provided crude product **14**. This material was dissolved in dichloromethane (2 mL) and was treated with TFA (2 mL). After 30 minutes the solvent was removed *in vacuo*. In order to remove triphenyl phosphine the product was dissolved in dichloromethane and was then stirred with 10% K₂CO₃ solution. The aqueous solution was extracted with dichloromethane solution. All organic layers were combined, dried carefully over anhydrous sodium sulfate and concentrated to a very small volume.

Anhydrous diethyl ether was added followed by 345 μ L of 2M HCl in ether. The HCl salt **15** was collected and used without further purification.

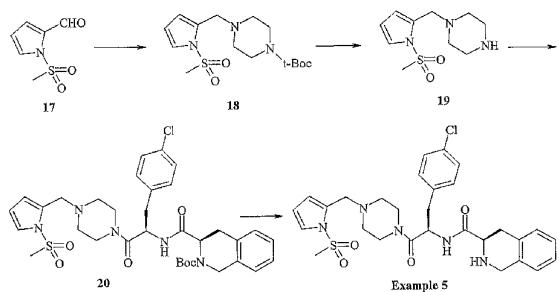
WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 4D:

Dipeptide **4** (70 mg) was dissolved in dichloromethane (3 mL) and was treated with DIEA (55 μ L) and HBTU (61 mg) and the mixture was stirred for 15 minutes. HCl salt **15** was dissolved in minimum amount of dichloromethane and was added. The reaction was stirred overnight. Normal extractive work up method A provided crude compound **16**. This material was dissolved in 1 mL CH_2Cl_2 and was treated with 1 mL anhydrous TFA, after 30 minutes the solvent was removed *in vacuo*.

A portion of this material was dissolved in CH_3CN and was purified using preparative C₁₈ HPLC-MS chromatography eluting with a gradient of acetonitrile in water containing 0.1% TFA. The compound of Example 4 was obtained as a colorless oil as the TFA salt after evaporation of the solvent. RT = 2.406 min (gradient A), LC-MS ($M+H$) = 604.

EXAMPLE 5

15

Step 5A:

Pyrrrole-2-carboxaldehyde (1.01 g) was dissolved in dry THF (15 mL) and was treated with sodium hydride (300 mg). The reaction was stirred under nitrogen for 10 minutes then mesyl chloride (0.53 mL) was added. The reaction was stirred for 2 hours at room

WO 03/031410

PCT/US02/32282

temperature then NaH (100 mg) and mesyl chloride (0.20 mL) were added and the reaction was stirred an additional 2 hours. The mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The extracts were combined and dried over anhydrous magnesium sulfate and were concentrated to provide crude **17** (261 mg) as a dark oil.

5 Step 5B:

Aldehyde **17** (99 mg) and Boc-piperazine (117 mg) were dissolved in dry acetonitrile and stirred for five minutes. Sodium triacetoxyborohydride was added and the mixture stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was concentrated under a stream of nitrogen and was dissolved in dichloromethane (4 mL) and 4 mL of TFA. After 10 stirring 1 hour the mixture was concentrated under a stream of nitrogen, dissolved in 4 mL of dichloromethane and was washed with saturated NaHCO₃ solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated to afford crude piperazine **19** (144 mg) as an oil.

Step 5C:

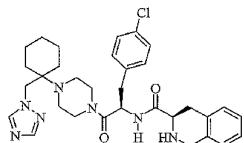
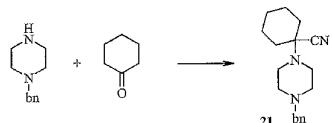
15 Dipeptide **4** (182 mg) and piperidine **19** were dissolved in a mixture of 1.5 mL dichloromethane and 0.4 mL NMP. HOBr (48 mg) and EDC (67 mg) were added and the reaction stirred at room temperature 15 hours. Extractive work up A provided the crude compound **20**.

Step 5D:

20 Compound **20** was dissolved in 1 mL of dichloromethane and treated with 1 mL of anhydrous TFA, after 30 minutes the solvent was removed in vacuo. A portion of this material was dissolved in CH₃CN and purified using preparative C₁₈ HPLC-MS chromatography eluting with a gradient of acetonitrile in water containing 0.1% TFA. The compound of Example 5 was obtained as a colorless oil as the TFA salt after evaporation of 25 solvent. RT = 2.332 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 584.

WO 03/031410

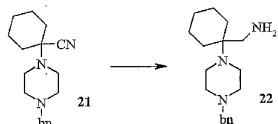
PCT/US02/32282

EXAMPLE 65 Step 6A: Synthesis of Nitrile

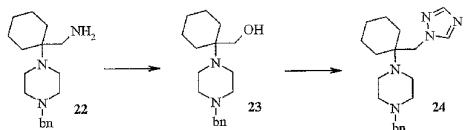
Cyclohexanone (5.90 mL, 56.9 mmol) and sodium metabisulfite (9.80 g, 51.6
10 mmol) were dissolved in water (200 mL) and stirred for 1 hour. Benzyl 1-piperazinecarboxylate (11.0 mL, 57.0 mmol) was added and stirring was continued for 2 h. Sodium cyanide (2.79 g, 56.9 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h and then was extracted with dichloromethane. The combined extracts were dried (MgSO_4) and concentrated under vacuum to afford 16.4 g (100%) of 21 as a white solid: LCMS (MH^+ -
15 HCN, 257).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 6B: Reduction to Amine

Nitrile **21** (2.12 g, 7.48 mmol) was dissolved in THF (50 mL) and was cooled to 0 °C. LAH (1.42 g, 37.4 mmol) was added in portions over 15 min. Upon completion of the addition, the ice-bath was removed and stirring was continued for 18 h. The mixture was cooled in an ice-bath and treated cautiously with water (1.4 mL), 15% aqueous sodium hydroxide (1.4 mL) and water (4.3 mL) and stirring was continued for 30 minutes at rt. The mixture was dried (MgSO_4), filtered, and the solid washed liberally with ethyl acetate. The combined filtrates were concentrated under vacuum to afford 1.97 g (92%) of **22** as a colorless oil. LCMS (MH^+ , 288).

Step 6C: Synthesis of Triazole

Amine **22** (630 mg, 2.19 mmol) was suspended in water (5 mL) and the pH was adjusted to 10 by the addition of 15% aqueous sodium hydroxide. Sodium nitroferricyanide dihydrate (979 mg, 3.29 mmol) was added and the mixture was heated at 60 °C for 8 h, with the pH being maintained above 9 by the occasional addition of aqueous sodium hydroxide. The mixture was cooled to rt, filtered (Celite), and the resulting solution was extracted with

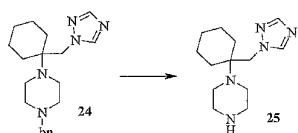
WO 03/031410

PCT/US02/32282

dichloromethane. The combined extracts were dried (MgSO_4) and concentrated under vacuum to afford the crude alcohol **23**.

The above material was dissolved in dichloromethane (5 mL), cooled in an ice-bath and treated with triethylamine (0.17 mL, 1.2 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.062 mL, 0.80 mmol). The ice-bath was removed and the mixture was stirred for 1 h, washed with water, dried (MgSO_4) and filtered. Sodium triazole (182 mg, 2.00 mmol) was added and the mixture was heated at 50 °C in a sealed vial for 20 h. The mixture was cooled, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by preparative HPLC to afford 60 mg of the TFA salt of **24** as a colorless oil.

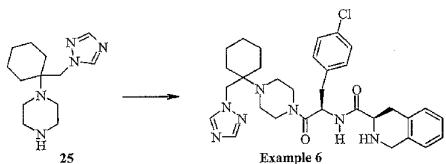
10 Step 6D: Removal of Benzyl Protecting Group



Triazole **24** (32 mg, 0.071 mmol), ammonium formate (15 mg, 0.24 mmol) and 15 10% palladium on charcoal (15 mg) were combined in ethanol (0.5 mL) and heated at 80 °C in a sealed vial for 90 minutes. The mixture was cooled, concentrated *in vacuo*, taken up in methanol (1 mL) and filtered (Celite). The methanol solution was then concentrated under vacuum to afford 11 mg (33%) of the TFA salt of **25**, which was used without further purification.

WO 03/031410

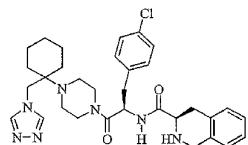
PCT/US02/32282

Step 6E: Peptide Coupling and Removal of BOC Protecting Group

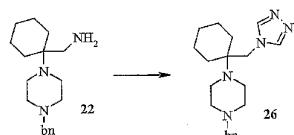
5 Triazole **25** (11 mg, 0.024 mmol) was dissolved in dichloromethane (0.5 mL) and was treated with triethylamine (0.028 mL, 0.20 mmol), boc-D-tic-D-Cl-phe-OH (22 mg, 0.048 mmol) and HOBr (7 mg, 0.052 mmol). The mixture was stirred for 10 min and then treated with EDC (10 mg, 0.052 mmol). It was stirred for 20 h, washed with aqueous sodium bicarbonate, treated with TFA (0.5 mL) and stirred for 45 min. The mixture was concentrated
10 under a stream of nitrogen and the residue was purified by preparative HPLC to afford The compound of Example 6 as a white solid. RT = 2.623 min (gradient A), LC-MS (M⁺H) = 590.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 7

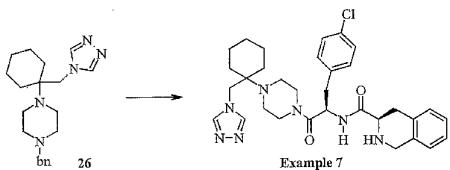
5 Step 7A: Triazole Formation



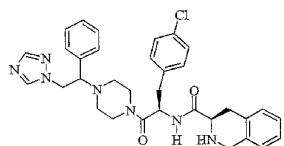
Amine **22** (223 mg, 0.78 mmol) and N,N-dimethylformamidine azine dihydrochloride (172 mg, 0.80 mmol) were combined in DMF (2 mL) and heated at 150 °C for 18 h. The mixture was cooled, diluted with ethyl acetate (10 mL), and washed four times with aqueous sodium chloride. The organic extracts were dried (MgSO_4), concentrated and the residue was purified by prep HPLC to afford 83 mg (23%) of the TFA salt of **26** as a colorless oil: LCMS (MH^+ , 340).

WO 03/031410

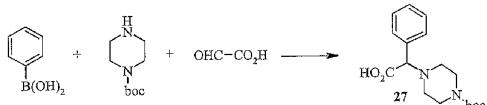
PCT/US02/32282

Step 7B: Benzyl Deprotection, Peptide Coupling, and BOC Deprotection

5 Triazole **26** was elaborated to the compound of Example **7** in an analogous manner as in the conversion of **24** to the compound of Example **6**. The compound of Example **7**: RT = 2.479 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 590.

EXAMPLE 8

10

Step 8A: Synthesis of 27

15

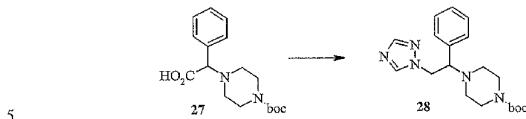
t-Butyl 1-piperazinecarboxylate (100 mg, 0.54 mmol), glyoxylic acid monohydrate (50 mg, 0.54 mmol), and benzeneboric acid (66 mg, 0.54 mmol) were heated

WO 03/031419

PCT/US02/32282

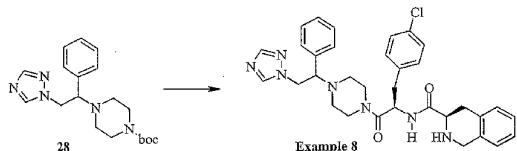
at 50 °C in ethanol (2 mL) for 20 h. The mixture was cooled and concentrated *in vacuo* to afford the crude acid 27 as a white solid. LCMS (M⁺, 321).

Step 8B: Synthesis of Triazole



Carboxylic acid **27** (173 mg, 0.54 mmol) and triethylamine (0.090 mL, 0.64 mmol) were dissolved in THF (5 mL) and cooled to 0 °C. Ethyl chloroformate (0.062 mL, 0.64 mmol) was added, the ice-bath was removed and stirring was continued for 2 h. The mixture was filtered and the resulting solution was added to an ice-cooled, stirred suspension of sodium borohydride (82 mg, 2.2 mmol) in water (1 mL). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then diluted with water (5 mL). It was then extracted with ethyl acetate and the combined extracts were dried (MgSO_4) and concentrated to afford the crude alcohol, which was used without further purification. This material was converted to triazole **28** using the same procedure for the conversion of **2** into **2**.

Step 8C: Synthesis of Dipeptide



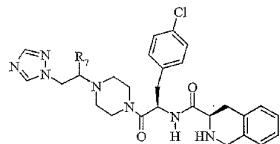
20 Triazole **28** (30 mg, 0.083 mmol) was dissolved in dichloromethane (0.5 mL), treated with TFA (0.5 mL) and stirred for 45 minutes. The mixture was concentrated under

WO 03/031410

PCT/US02/32282

vacuum to afford the TFA salt of the deprotected piperazine that was elaborated to the compound of Example 8 in an analogous manner as in the conversion of 2 to the compound of Example 6. The compound of Example 8: RT = 2.283 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 598.

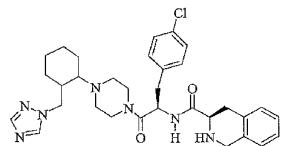
5 By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.



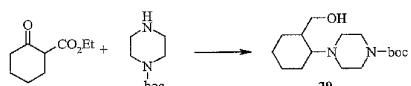
Example	R ₇	MW	MS ion	Retention
8-1	Ph	598.1	598	2.283
8-2	4-OMe-Ph	628.2	628	2.299
8-3	1-Naphthyl	648.2	548	2.708
8-4	4-SMe-Ph	644.2	644	2.676
8-5	2-Naphthyl	648.2	648	2.709
8-6	4-t-Butyl-Ph	654.3	654	2.547
8-7	3-Ph-Ph	674.2	674	2.541
8-8	5-Isopropyl-2-OMe-Ph	670.3	670	2.503
8-9	2,5-Dimethyl-Ph	626.2	626	2.435
8-10	Ph-CH ₂ CH ₂ -	626.2	626	2.4
8-11	2-Furan	592.1	592	2.209

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 9

5 Step 9A:

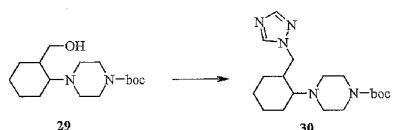


5 Step 9A:
10 *t*-Butyl 1-piperazinecarboxylate (5.08 g, 27.3 mmol), ethyl 2-
10 cyclohexanonecarboxylate (4.35 mL, 27.2 mmol) and acetic acid (10 drops) were dissolved in
10 DMF (25 mL) and stirred for 20 min. Sodium cyanoborohydride (2.41 g, 38.4 mmol) was
10 added and the mixture was heated at 55 °C for 16 h. The reaction mixture was cooled, poured
10 into ethyl acetate (75 mL) and washed with water (75 mL) and aqueous sodium chloride (3 x
10 75 mL). The organic layer was dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo* to afford 6.26 g of
15 the crude ester. A portion of this material (2.02 g, ca 5.93 mmol) was dissolved in THF (5 mL)
15 and added to an ice-cooled, stirred suspension of LAH (1.13 g, 29.8 mmol) in THF (10 mL).
15 Once the addition was complete, the ice-bath was removed and stirring was continued for 1 h.
15 The mixture was treated cautiously with water (1.1 mL), 15% aqueous sodium hydroxide (1.1
15 mL), and water (3.4 mL) with vigorous stirring. The resulting suspension was dried (MgSO_4),
20 filtered, and concentrated under vacuum to afford the 1.79 g of crude 29 as a yellow oil.
20 LCMS (MH^+ , 299).

WO 03/031410

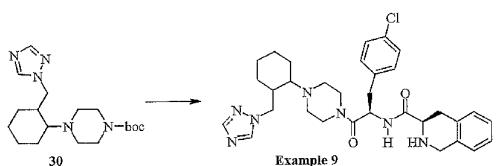
PCT/US02/32282

Step 9B: Synthesis of Triazole



Alcohol **29** was converted to triazole **30** in an analogous manner to the conversion of **23** to **24**.

Step 9C: Synthesis of Dipeptide

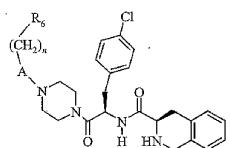


10 Triazole **30** was converted to the compound of Example 9 using the same procedure as for the conversion of **28** to the compound of Example 8. The compound of Example 9: RT = 2.389 min (gradient A), LC-MS ($M+H$) = 590.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.



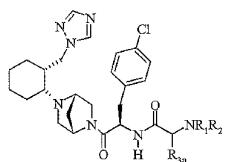
5

Example	-A-(CH ₂) _n -R ₆	MW	MS ion	Retention
9-1		590.2	590	2.389
9-2		602.2	602	2.134
9-3		602.2	602	2.163
9-4		576.1	576	2.349
9-5		576.1	576	2.338

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Using (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane in place of t-butyl piperazine carboxylate as a starting material gave the following compound.

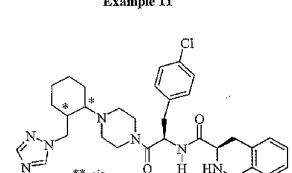
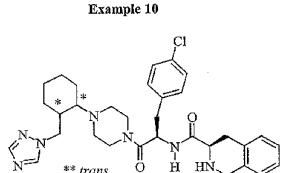
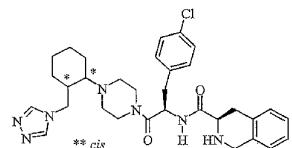
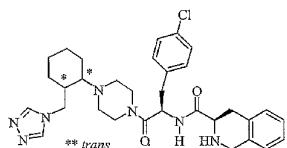


5

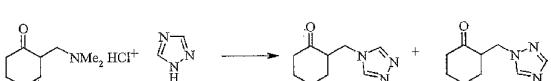
Example	-CHR _{3a} NR ₁ R ₂	MW	MS ion	Retention
9-6		602.2	602	2.396

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLES 10-13

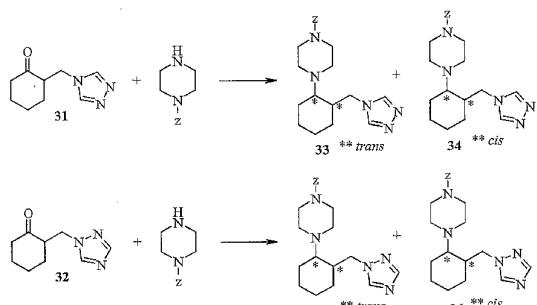
5 Step 10A: Synthesis of Keto-triazoles



- Triazole (9.01 g, 130 mmol) and 2-(dimethylaminomethyl)-1-cyclohexanone (5.00 g, 26.0 mmol) were refluxed in 1:1 ethanol-water (80 mL) for 4 h. The mixture was concentrated, taken up in dichloromethane (30 mL), washed with aqueous sodium bicarbonate, dried (MgSO_4) and again concentrated. The residue was purified on a silica gel column (elution with 1-5% methanol in dichloromethane) to afford 2.04 g (44%) of 32 as a colorless oil and 0.759 g (16%) of 31 as a white powder. Triazole 31: LCMS (MH^+ , 180). Triazole 32: LCMS (MH^+ , 180).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 10B: Reductive Amination

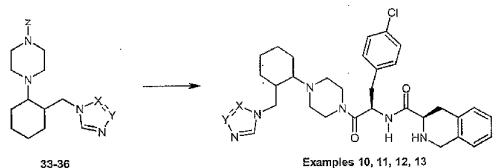
5 Ketone **31** (100 mg, 0.56 mmol) and benzyl 1-piperazinecarboxylate (0.32 mL, 1.66 mmol) were dissolved in dichloromethane (6 mL) and cooled to 0 °C. A 1.0 M solution of titanium(IV) chloride in dichloromethane (0.56 mL, 0.56 mmol) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. and 3 h at rt. A solution of sodium cyanoborohydride (141 mg, 2.24 mmol) in isopropanol (6 mL) was added and stirring was continued for 20 h. Water (1 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. and filtered. The filtrate was concentrated and the residue was taken up in dichloromethane, washed with aqueous sodium chloride, dried (MgSO_4) and again concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to afford 28 mg (10%) of the TFA salt of **33** and 22 mg (8%) of the TFA salt of **34**, both as colorless oils.

10 Triazoles **35** and **36** were prepared in a similar fashion from **32**.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 10C: Synthesis of Examples 10-13

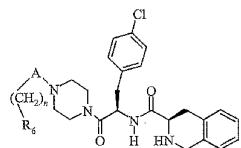


The compounds of Examples 10-13 were synthesized from triazoles 33 through 36, respectively, in an analogous manner as in the conversion of 24 to the compound of Example 6. The compound of Example 10: RT = 2.418 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 590. The compound of Example 11: RT = 2.339 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 590. The compound of Example 12: RT = 2.502 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 590. The compound of Example 13: RT = 2.449 min (gradient A), LC-MS (M+H) = 590.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

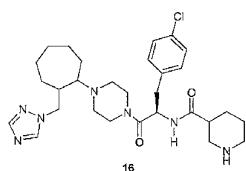


5

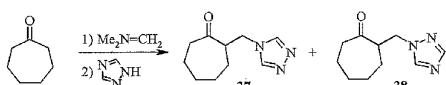
Example	$-A-(CH_2)_n-R_6$	MW	MS ion	Retention
10		590.2	590	2.418
11		590.2	590	2.339
12		590.2	590	2.191
13		590.2	590	2.168

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 14Step 14A: Synthesis of keto-triazoles 37 and 38

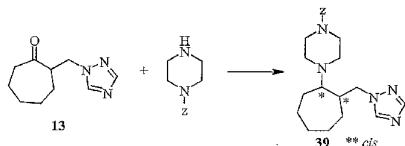
5



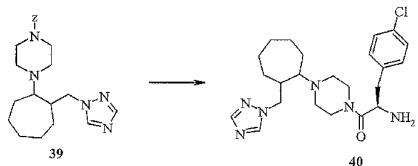
Cycloheptanone (2.60 mL, 22.0 mmol) and dimethyl methyleneammonium chloride (1.87 g, 20.0 mmol) were suspended in acetonitrile (10 mL) and heated in a sealed tube at 100 °C for 1 h. The mixture was cooled and the resulting solid isolated by filtration (1.82 g). This material was combined with triazole (1.83 g, 26.5 mmol) and heated to reflux in 1:1 ethanol-water (20 mL) for 4 h. The mixture was concentrated under vacuum, taken up in dichloromethane, washed with aqueous sodium chloride, dried (MgSO_4) and again concentrated. The residue was purified by flash chromatography (elution with 2-5% methanol in dichloromethane) to afford 337 mg (9%) of 37 as a colorless oil: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ 8.08 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 4.54 (dd, J = 13.7, 8.0 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 1 H), 3.38-3.28 (m, 1 H), 2.45-3.40 (m, 2 H), 1.98-1.45 (m, 6 H), 1.37-1.20 (m, 2 H); LCMS 194 (MH^+). Compound 38 was recovered as a white powder: mp 80-82°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) δ 8.17 (s, 2 H), 4.39 (dd, J = 14.1, 7.8 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, 1 H), 3.06-2.97 (m, 1 H), 2.55-2.37 (m, 2 H), 1.97-1.76 (m, 3 H), 1.73-1.47 (m, 3 H), 1.42-1.23 (m, 2 H); LCMS 194 (MH^+).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 14B: Reductive amination

Ketone **38** (100 mg, 0.52 mmol) and benzyl 1-piperazinecarboxylate (0.32 mL, 1.66 mmol) were dissolved in dichloromethane (6 mL) and cooled to 0 °C. A 1.0 M solution 5 of titanium(IV) chloride in dichloromethane (0.52 mL, 0.52 mmol) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and for 3 hours at room temperature. A solution of sodium cyanoborohydride (111 mg, 1.77 mmol) in isopropanol (6 mL) was added and stirring was continued for 20 h. Water (1 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min, and filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by preparative TLC to afford 15 mg (7%) of compound **39** as a colorless oil: ¹H-NMR (300 MHz) δ 8.01 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.37-7.25 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.49 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1 H), 3.55-3.42 (m, 5 H), 2.70-2.62 (m, 2 H), 2.36-2.21 (m, 3 H), 2.13-2.11 (m, 1 H), 1.74-1.70 (m, 2 H), 1.53-1.25 (m, 8 H); LCMS 398 (MH⁺).

15 Step 14C: Amide bond formation and deprotection

Triazole **39** (540 mg, 1.49 mmol), ammonium formate (500 mg, 8.0 mmol) and 10% palladium on charcoal (500 mg) were combined in ethanol (15 mL) and heated at 80 °C in 20 a sealed tube for 10 min. The mixture was cooled and filtered (Celite). The solution was then concentrated under vacuum. For compounds protected with a butyloxycarbonyl (boc), this

WO 03/031410

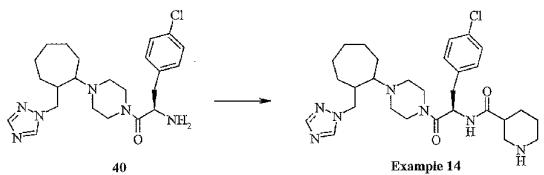
PCT/US02/32282

group was removed by dissolving the material in dichloromethane, adding an equal volume of TFA, and stirring at rt for 45 min. Concentration under vacuum afforded the TFA salt of the deprotected amine, which was used directly in subsequent steps.

The residue from above was dissolved in dichloromethane (15 mL) and treated with triethylamine (1.0 mL, 7.4 mmol), boc-D-phe(4-Cl)-OH (445 mg, 1.49 mmol) and HOBt (221 mg, 1.63 mmol). The mixture was stirred for 10 min and treated with EDC (313 mg, 1.63 mmol). It was stirred for 20 h, washed with aqueous sodium bicarbonate, dried (MgSO_4) and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (elution with ethyl acetate) to afford 218 mg (27%) of the desired amide: LCMS (MH^+ , 545). This material was dissolved in DCM, treated with TFA (15 mL) and stirred for 45 min. The mixture was concentrated under vacuum to afford **40** as a pale yellow oil.

Step 14D: Amide bond formation and deprotection

15

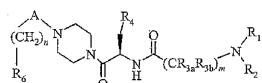


Example **14** was prepared from **40** and boc-protected nipecotic acid using the same procedure as used in the conversion of **39** to **40** in Step 14C. Example 14: LCMS (t_{R} , 2.188 (gradient A)) 556 (MH^+).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.



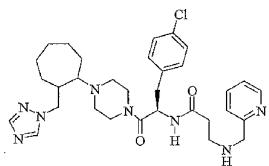
WO 03/031410

PCT/US02/32282

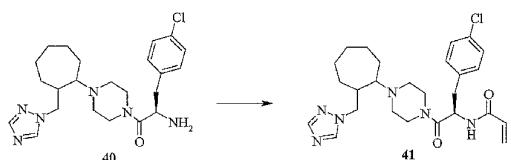
14-13		4-Cl-Ph		556.2	556	2.189
14-14		3,4-di-Cl-Ph		590.6	590	2.23
14-15		2,4-di-Cl-Ph		590.6	590	2.225
14-16		Ph		521.7	522	2.231
14-17		4-Cl-Ph		570.2	570	2.269
14-18		4-Cl-Ph		553.1	553	2.167
14-19		4-Cl-Ph		606.2	606	2.269
14-20		4-Cl-Ph		531.1	531	2.096
14-21		4-Cl-Ph		650.3	650	2.335
14-22		4-Cl-Ph		606.2	606	2.478
14-23		4-Cl-Ph		608.2	608	2.392
14-24		4-Cl-Ph		592.1	592	2.346
14-25		4-Cl-Ph		604.2	604	2.43

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 15Step 15A: Formation of acrylamide 41

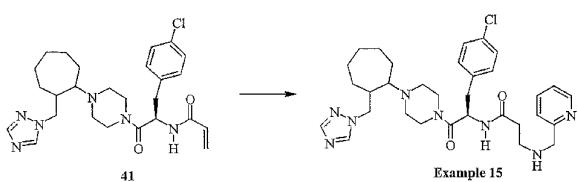
5



Compound **40** (0.37 mmol) was dissolved in DCM (5 mL), treated with TEA (0.26 mL) and cooled to 0 °C. Acryloyl chloride (0.036 mL, 0.44 mmol) was added, the ice-bath was removed, and stirring was continued for 20 h. The mixture was poured into aqueous sodium bicarbonate and extracted with DCM. The combined extracts were dried (MgSO_4) and concentrated to afford 169 mg of crude **41** as a white foam: LCMS (MH^+ , 499).

Step 15B: Addition of 2-(aminomethyl)pyridine to **41**

15

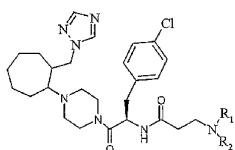


WO 03/031410

PCT/US02/32282

Acrylamide **22** (20 mg, 0.040 mmol) was dissolved in methanol (1 mL), 2-(aminomethyl)pyridine (2 drops) was added, and the mixture was heated at 80 °C in a sealed vial for 20 h. The mixture was cooled to rt, and purified directly by preparative HPLC to afford Example **15** as a colorless oil: LCMS (t_R 2.215 min. (gradient A); MH^+ 607.

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

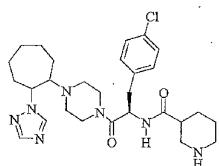


10

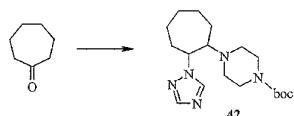
Example	-NR ₁ R ₂	MW	MS ion	Retention
15-1		638.2	638	2.315
15-2		632.2	632	2.3
15-3		607.2	607	2.215
15-4		670.3	670	2.369
15-5		624.2	624	2.348
15-6		632.2	632	2.504

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 16Step 16A: Synthesis of keto-triazole 42

5

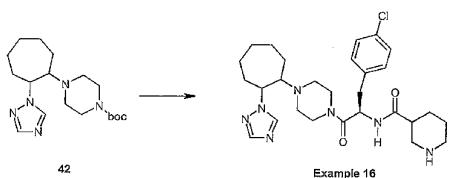


Cycloheptanone (5.30 mL, 47.7 mmol) was dissolved in acetic acid (5 mL) and water (7 mL) and warmed to 60 °C. Bromine (2.20 mL, 42.9 mmol) was added over 10 min. Heating was continued for 40 min., the mixture was cooled to rt, and potassium carbonate (10 g) was cautiously added. The mixture was poured into water, extracted with DCM, and the combined extracts were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was combined with 1,2,4-triazole (3.42 g, 49.5 mmol) and potassium carbonate (9.24 g, 66.9 mmol) in acetone (200 mL), and the mixture was heated at 60 °C for 20 h. The mixture was filtered, concentrated, taken up in DCM, washed with aqueous sodium chloride, dried (MgSO_4), and again concentrated. The residue was crystallized from ether to afford 1.70 g (20%) of 42 as a white powder: LCMS (MH^+ , 180).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

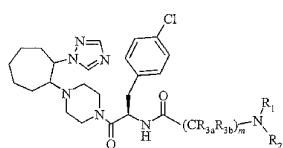
Step 16B



5 Triazole **42** was elaborated into Example 16 in the same manner as in the conversion of compound **39** into Example 14 as shown in Steps 14c and 14d. Example 16: LCMS (t_{R} , 2.433 (gradient A)) 542 (M $^{+}$).

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

10



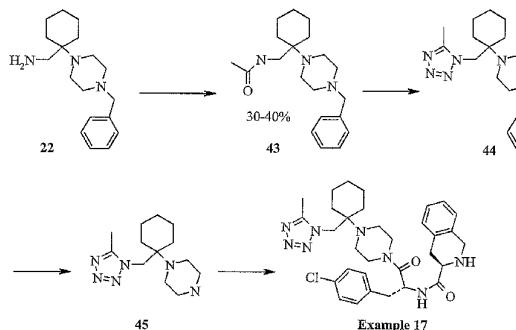
Example	$-(CR_{3a}R_{3b})_n-NR_1R_2$	MW	MS ion	Retention
16-1	$-CH_2CH_2NH_2$	502.1	502	2.41
16-2		542.1	542	2.433
16-3		590.2	590	2.478

15

67

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 17Step 17A

To a mixture of 4 mL acetic anhydride and 0.5 mL TEA was added Compound 5 22 (see example 6, M.W. 287, 1.4mmol, 0.4 g). The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction mixture was concentrated and purified by preparative TLC plates (4 plates), using a mixture of CHCl_3 , MeOH, ethyl acetate and ammonium hydroxide. Compound 10 43 was purified by preparative thin layer chromatography and isolated as an oil. ^1H NMR (CDCl_3), δ =1.19-1.82 (m, 10 H), 2.00 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 3.43(d, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H, aromatic).

Step 17B

In 5 mL dry acetonitrile were added 43 (80mg, 0.24mmol), trifluorosulfonyl anhydride (0.08g, 1.2eq), and sodium azide (0.02g, 1.2eq). The reaction mixture was stirred 15 overnight. The reaction mixture was extracted by 5 mL CH_2Cl_2 and 5 mL saturated NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 and concentrated to give 44.

Step 17C

To 10 mL ethanol was added the crude 44 and 0.6 g ammonium formate 20 followed by 0.2 g Pd (20%W on carbon). The mixture was sealed and heated at 80 °C for 2

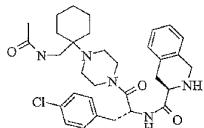
WO 03/031410

PCT/US02/32282

hours. The mixture was filtered through celite and concentrated to give 40 mg (62% two steps) 45. ^1H NMR (CDCl_3), δ = 1.2-1.8 (m, 10 H), 2.59 (s, 2H), 2.89-3.31 (m, 8H), 3.86 (s, 3H).

Step 17D

5 Coupling of 45 to the D-pCl-Phe-D-Tic-Boc dipeptide, deprotection and HPLC purification as described previously in Steps 14c and 14d provided Example 17.

EXAMPLE 18

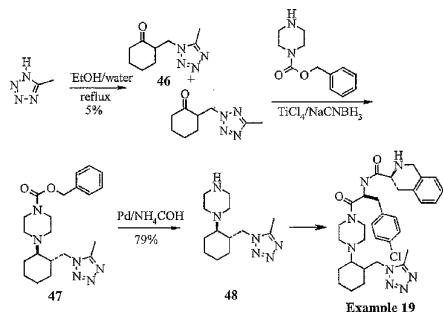
Example 18

10

To 10 mL ethanol was added 43 and 0.6 g ammonium formate followed by 0.2 g Pd (20%W on carbon). The mixture was sealed and heated at 80 °C for 2 hours. The mixture was filtered through celite and concentrated to give 40 mg of deprotected intermediate. ^1H NMR (CDCl_3), δ = 1.2-1.8 (m, 10 H), 2.01 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 3.44-3.55 (m, 8H). Coupling of this intermediate to the D-pCl-Phe-D-Tic-Boc dipeptide, deprotection and HPLC purification as described previously provided Example 18.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 19Step 19A

- In a mixture of 10mL/10mL water/EtOH were added 2-(dimethylaminomethyl)-1-cyclohexanone (1.5g, 7.8mmol) and methyl-tetrazole (2.6g, 31.2mmol, 4 eq). The reaction mixture was refluxed for 6 hours. The reaction mixture was dried, extracted with 20 mL brine and 20 mL CH₂Cl₂, the organic layer dried over Na₂SO₄, concentrated, and purified by Jones column (10 g, 0-80% ethyl acetate in hexane in 23 mins). Obtained compound **46** as a clear oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ=1.43-1.48 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 3H), 1.88-1.90 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.52(s, 3H), 3.11-3.12 (m, 1H), 4.42-4.49 (dd, 1H), 4.95-5.02 (dd, 1H).

Step 19B

- In 10 mL CH₂Cl₂ at 0 °C were added **46** (0.11 g, M.W. 194, 0.57mmol) and Cbz piperazine (0.35 mL, 1.6mmol, 2.5eq), followed by TiCl₄ (0.6 mL, 1.0M solution). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 mins, then 2 hours at room temperature. A solution of NaCN-BH₃ in isopropanol (0.14g in 7 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated and loaded directly onto 4 prep-TLC plates. The plates were eluted by 850/150/2 CHCl₃/MeOH/NH₃, the appropriate band cut and eluted, concentrated to obtain 140 mg of **47** as a clear oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ=1.25-2.59 (m, 16 H), 2.52 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.36(s, 5H).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 19C

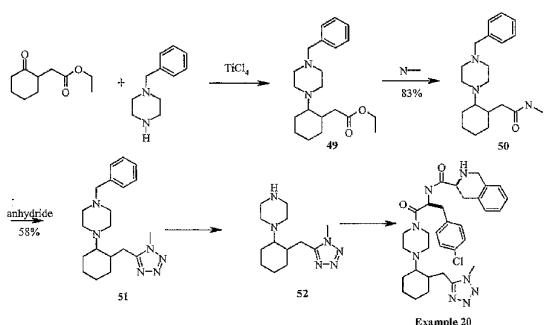
To 5 mL EtOH were added **47** (130 mg, M.W. 398, 0.33mmol), ammonium formate (200mg) and 50 mg Pd (10% on carbon). The mixture was heated at 80 °C for 1 hour.

5 The mixture was filtered through a 50 micro A disc and concentrated to give 68 mg of **48** as a clear oil.

Step 19D

Coupling of **48** to the D-p-Cl-Phe-D-Tic-Boc dipeptide, deprotection and HPLC
10 purification as described previously provided Example **19**.

EXAMPLE 20

15 Step 20A

Compound **49** was obtained by the procedure as Step 19B using benzylpiperazine and ethyl 2-cyclohexanoneacetate as starting materials. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 1.21-1.26 (t, 3 H), 1.13-2.61 (m, 19H), 3.49 (s, 2H), 4.05-4.12 (q, 2H), 7.29 (m, 5H).

20

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 20B

In 10 mL 1.0M methylamine in MeOH were added NaOMe and compound **49** (0.3g, M.W. 344, 0.87mmol). The reaction mixture was sealed and heated at 70 °C for two days. The reaction mixture was concentrated and purified by three prep-TLC plates, using 5 95/5 CH₂Cl₂/MeOH. Compound **50** was obtained as a white solid (240 mg, 83.6% yield).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 1.19-2.76 (m, 18 H), 2.95-2.96 (d, 2H), 3.3-5.0-3.51 (d, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.29 (m, 5H).

Step 20C

10 In 4 mL of CH₃CN were added NaN₃ (30 mg, 65, 0.31mmol), (CF₃SO₂)₂O (82 mg, 0.3 mmol) and **50** (80 mg, M.W. 329, 0.24mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. LC-MS showed 60% reaction, additional 50mg NaN₃ and 100 μL anhydride were added and the reaction was stirred for another day. The reaction was purified by LC-MS, giving 50mg of compound **51** (58% yield).

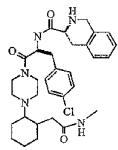
15

Deprotection of **51**, and coupling with dipeptide, followed by Boc deprotection and HPLC purification as previously described provided Example **20** (T_R 2.45, MS 605).

20

WO 03/031410

PCT/US02/32282

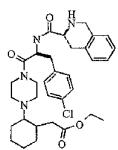
EXAMPLE 21

Example 21

5

Transfer catalysis hydrogenation mediated benzyl deprotection of amide **50**, coupling to the corresponding dipeptide, Boc-deprotection and HPLC purification as previously described produced Example **21** (T_R 2.43, MS 580).

10

EXAMPLE 22

Example 22

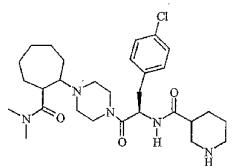
15

Transfer catalysis hydrogenation mediated benzyl deprotection of ester **49**, coupling to the corresponding dipeptide, Boc-deprotection and HPLC purification as previously described produced Example **22** (T_R 2.55, MS 595).

20

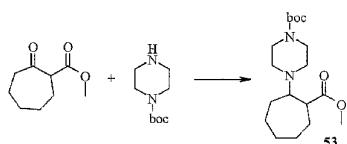
WO 03/031410

PCT/US02/32282

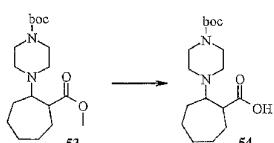
EXAMPLE 23

Example 23

5

Step 23A: Synthesis of methyl ester 53

Compound 53 was prepared from 2-(methoxycarbonyl)cycloheptanone using
10 the procedure of Step 14B. Compound 53: LCMS 341 (MH^+).

Step 23B: Saponification of methyl ester

15

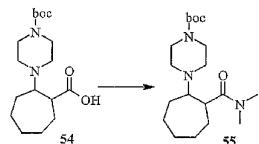
The methyl ester (500 mg, 1.47 mmol) was dissolved in 4 mL of 1,4-dioxane and a solution of lithium hydroxide (617 mg, 14.7 mmol in 0.5 mL of water) was added. This

WO 03/031410

PCT/US02/32282

mixture was heated at reflux overnight. The reaction was cooled, concentrated, dissolved in dichloromethane and washed with 5% citric acid. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated to afford 380 mg (80%) of **54**: LCMS 327 (MH^+).

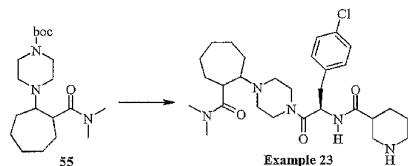
5 Step 23C: Synthesis of compound 55



Carboxylic acid **54** (25 mg, 0.080 mmol) was dissolved in dichloromethane. TEA (0.022 mL, 0.16 mmol), dimethylamine (0.08 mmoles), and HOBr (12 mg, 0.088 mmol) were added and the solution was stirred for 10 min. EDC (17 mg, 0.088 mmol) was added and the reaction was stirred overnight and was partitioned between dichloromethane and saturated sodium bicarbonate. The organic layer was then washed with saturated sodium chloride solution, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The crude material was used without further purification. Compound **55**: LCMS 354 (MH^+).

15

Step 23D: Synthesis of Example 23

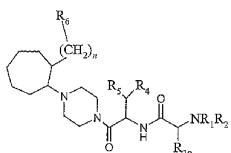


20 Example **23** was prepared from **55** using the same procedure shown in Step 14C and Step 14D. Example **23**: LCMS (t_{R} , 2.180 (gradient A)) 546 (MH^+).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

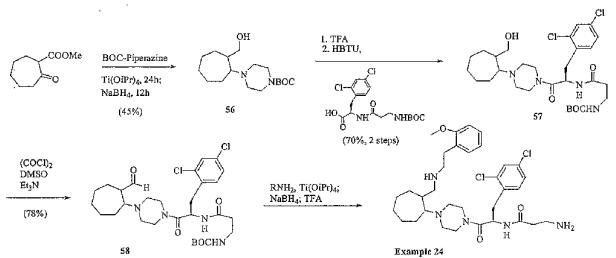


5

Example	$-(CH_2)_nR_6$	$-CHR_3R_5$	$-CHR_{3a}NR_1R_2$	MW	MS ion	Retention
23-1	$-C(O)N(CH_3)_2$		$-CH_2CH_2NH_2$	506.1	506	2.156
23-2	$-C(O)N(CH_3)_2$			546.2	546	2.18
23-3	$-C(O)NH(CH_3)$			532.1	532	2.136
23-4	$-CO_2CH_3$		$-CH_2CH_2NH_2$	493.0	493	2.223
23-5	$-CO_2NHBz$			608.2	608	2.317
23-6	$-C(O)NH(CH_2)_2$ (2-imidazole)			612.2	612	2.064
23-7	$-C(O)NH(CH_2)_2$ (4-F-Ph)			640.2	640	2.376
23-8	$-C(O)NH(CH_2)_2$ $N(CH_3)_2$			589.2	589	2.066
23-9	$-CO_2CH_3$			581.2	581	2.518
23-10	$-CO_2CH_3$		$-CH_2CH_2NH-C(NH)NH_2$	535.1	535	2.246
23-11	$-CO_2CH_3$			533.1	533	2.199

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 245 Step 24A:

To a stirring solution of 2-oxocycloheptanecarboxylic acid methyl ester (2.30 g, 13.5 mmol) and BOC-piperazine (5.0 g, 27 mmol) in dry ethanol (20 mL) under nitrogen was added titanium (IV) isopropoxide (8.0 mL, 27 mmol), and stirring was continued for 24 h. Sodium borohydride (1.5 g, 41 mmol) was then added, and the resulting suspension was stirred overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate (60 mL) and quenched with 2N aq. ammonium hydroxide (40 mL), then filtered over celite, rinsing with ethyl acetate. The layers were separated, and the aqueous extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organics were dried (magnesium sulfate), concentrated, and purified by column chromatography (99:1 dichloromethane: triethylamine to 96:3:1 dichloromethane:methanol:triethylamine) to give the 1-(tertiary-butoxycarbonyl)-4-{(2-(hydroxymethyl)cycloheptyl)piperazine **56** as a viscous, colorless oil (1.91 g, 45%), MS (MH^+) 313.2.

Step 24B:

To 1-(tertiary-butoxycarbonyl)-4-{(2-(hydroxymethyl)cycloheptyl)piperazine **56** (1.72 g, 5.51 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added TFA (5 mL) and stirring was continued for 30 min. Concentration, followed by addition of 1:1 dichloromethane:

WO 03/031410

PCT/US02/32282

diisopropylethylamine (10 mL), and subsequent re-concentration gave the free base as a paste. A solution of the dipeptide N-Boc-b-Alanine-(2,4-Cl)-phenylalanine (2.45 g, 6.06 mmol) and HBTU (2.30 g, 6.06 mmol) in DMF (8 mL) was stirred for 30 min, then added to the free base. Stirring was continued overnight, then the solution was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with sat. aq. sodium bicarbonate (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), and the combined organics were washed with brine (100 mL), dried (magnesium sulfate), concentrated and purified by column chromatography (95:5 dichloromethane:methanol) to give 3-Boc-amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[hydroxymethyl]cycloheptyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide **57** as a pale yellow oil (2.63 g, 70%). MS (MH⁺) 599.2.

Step 24C:

To oxalyl chloride (0.66 g, 5.2 mmol) in dichloromethane (10 mL) at -78 °C was added dropwise DMSO (0.65 mL, 9.2 mmol) and the mixture was stirred for 30 min. A 15 solution of 3-Boc-amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[hydroxymethyl]cycloheptyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide **57** (2.25 g, 3.76 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added via canula, and stirring was continued for 1 h. Triethylamine (2.6 mL, 18.8 mmol) was then added dropwise, and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, then allowed to warm to ambient temperature over 20 min. The mixture was 20 quenched with sat. aq. sodium bicarbonate (10 mL) and separated, and the aqueous extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organics were washed with brine (50 mL), dried (magnesium sulfate), concentrated and purified by column chromatography (96:4 dichloromethane:methanol) to give 3-Boc-amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-formylcycloheptyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide **58** as a pale yellow foam (1.76 g, 78%). 25 MS (MH⁺) 597.2.

Step 24D: 3-Amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[2-(2-methoxyphenethylamino)methyl]cycloheptyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide

WO 03/031410

PCT/US02/32282

To 3-Boc-amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(2-formylcycloheptyl)piperazin-1-yl]ethyl]propionamide **58** (100 mg, 0.167 mmol) and 2-methoxyphenethylamine (50 mg, .334 mmol, 2 eq.) in dry ethanol (1 mL) was added titanium (IV) isopropoxide (100 μ L, 0.251 mmol), and stirring was continued for 24 h.

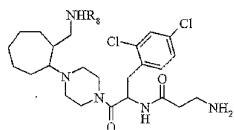
5 Sodium borohydride (9.5 mg, 0.25 mmol) was then added, and the resulting suspension was stirred overnight. The mixture was evaporated, diluted with ethyl acetate (1 mL) and quenched with 2N aqueous ammonium hydroxide (1 mL), then filtered over celite, rinsing with ethyl acetate. The layers were separated, and the combined organics were dried (magnesium sulfate) and concentrated. Dichloromethane (1 mL) and TFA (1 mL) were added and the mixture was

10 stirred for 30 min. The mixture was evaporated and purified by preparative LCMS to give

Example 24. ($MH^+ = 633$)

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

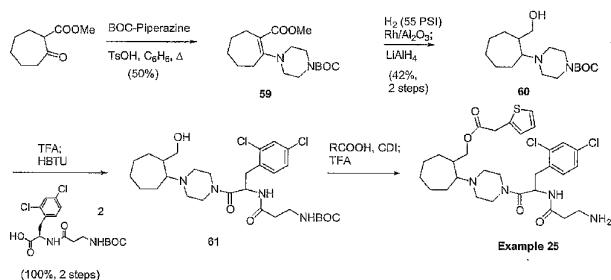
15



Example	R_g	MS (MH^+)	MW
24-1	2-(2-methoxyphenyl)ethyl	633	632.7
24-2	1-methoxy-2-propyl	571	570.6
24-3	2-(2-thiophenyl)ethyl	609	608.7

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 25

5

Step A:

A solution of 2-oxocycloheptanecarboxylic acid methyl ester (3.00g, 17.6 mmol), BOC-piperazine (1.86 g, 24.7 mmol) and toluenesulfonic acid (70 mg, 0.35 mmol) in dry benzene (20 mL) was refluxed using a Dean-Stark apparatus under nitrogen for 48 h. The mixture was concentrated and filtered over silica gel (eluting with 70:30 dichloromethane: ethyl acetate) to give the crude enamine **59** as a viscous, yellow oil (3.0 g, 50%), which was used directly in the next step. The enamine **59** was dissolved in 50 mL dry methanol, and 5% rhodium on alumina (850 mg) was added. The mixture was hydrogenated at 55 PSI for 40 h, filtered over celite and evaporated to give the crude ester as a white solid (2.65 g). The ester was immediately dissolved in 50 mL dry THF under nitrogen, cooled to 0 °C, and solid LAH (0.90 g, 24 mmol) was added in portions. The mixture was then stirred at room temperature for 20 min., quenched with sat. aq. potassium carbonate (4.5 mL), filtered over celite, and dried over magnesium sulfate. Concentration, followed by purification by column chromatography (96:3:1 dichloromethane:methanol:triethylamine) to give 1-(tertiary-butoxycarbonyl)-4-{2-(hydroxymethyl)cycloheptyl}piperazine **60** as a viscous, colorless oil (1.17 g, 42%). MS (MS*) 313.2.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step B:

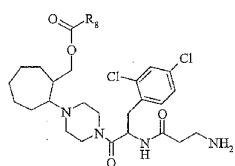
To 1-(tertiary-butoxycarbonyl)-4-{2-(hydroxymethyl)cycloheptyl}piperazine **60** (0.750 g, 2.40 mmol) in dichloromethane (3 mL) was added TFA (2 mL) and stirring was continued for 20 min. Concentration, followed by addition of 1:1 dichloromethane: diisopropylethylamine (5 mL), and subsequent re-concentration gave the crude free base as a paste. A solution of the N-Boc-b-Alanine-(2,4-di-Cl)-phenylalanine (1.07 g, 2.64 mmol) and HBTU (0.910 g, 2.40 mmol) in DMF (4 mL) was stirred for 60 min, then added to the free base. Stirring was continued for 3 h, then the solution was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with sat. aq. sodium bicarbonate (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), and the combined organics were washed with brine (100 mL), dried (magnesium sulfate), concentrated and purified by column chromatography (95:5 dichloromethane:methanol) to give 3-Boc-amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[hydroxymethyl]cycloheptyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide **61** as a pale yellow oil (1.44 g, 100%). MS (MH^+) 599.2.

Step C: 3-Amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[2-thiophenylmethyl]carboxy)methyl}cycloheptyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide

To a solution of carbonyldiimidazole (17 mg, 0.10 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added the 2-thiopheneacetic acid (14 mg, 0.10 mmol). Stirring was continued for 10 min., then 3-Boc-amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[hydroxymethyl]cycloheptyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide **61** (60 mg, 0.10 mmol) in 0.5 mL dichloromethane was added, and the mixture was stirred overnight. The mixture was then diluted with ethyl acetate (2 mL) and washed with sat. aq. sodium bicarbonate (1 mL). The organic layer was concentrated, then dichloromethane (1 mL) and TFA (1 mL) were added and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was concentrated and purified by preparative LCMS to give **Example 25** as viscous yellow oil. ($MH^+ = 624$)

WO 03/031410

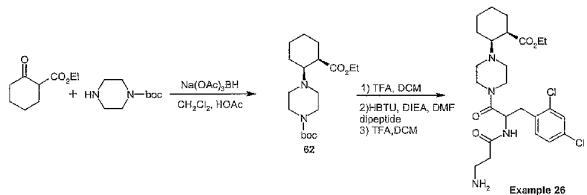
PCT/US02/32282



Example	R ₈	MS (MH ⁺)	MW
25-1	2-thiophenylmethyl	624	623.6
25-2	3-thiophenylmethyl	624	623.6
25-3	aminomethyl	557	556.5
25-4	ethyamino	571	570.5

EXAMPLE 26

5

Step A. cis-4-(2-ethoxycarbonyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 62

10 A solution containing 2-oxo-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester (9.60 mL, 60.0 mmol), 1-Boc-piperazine (11.18 g, 60.0 mmol), HOAc (3.6 mL, 63.0 mmol) in dichloromethane (60 mL) was stirred at room temperature for 1.5 h. Sodium triacetoxy borohydride (31.79 g, 150.0 mmol) was added portionwise. The resulting white suspension was stirred vigorously at room temperature for 22 h. The reaction mixture was diluted with

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EtOAc (200 mL), and the organics were washed with H₂O, saturated NaHCO₃ and brine. After drying and concentration *in vacuo*, the resulting residue was chromatographed on silica-gel, eluting with a 4:1 v/v mixture of hexanes and EtOAc.

Compound 62 was isolated as a colorless oil. Yield: 5.45 g (16.0 mmol, 27 %).

5 LCMS *m/z* 341 (M⁺+1).

Step B : *cis*-2-[4-[2-(3-amino-propionylamino)-3-(R)-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-peperazin-1-yl}-cyclohexane-carboxylic acid ethyl ester

10 ester 62 (136 mg, 0.4 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and to that solution, trifluoroacetic acid (1 mL) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was deemed complete by TLC (4:1 v/v hexanes/EtOAc). The volatiles were removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in DMF (1 mL) and treated with diisopropylethyl amine (140 μL, 0.80 mmol). This solution was set aside. In a separate flask,

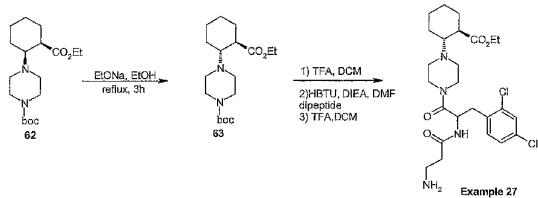
15 a solution containing the dipeptide (R)-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionylamino)-3-(2,4-dichlorophenyl)-propionic acid (178 mg, 0.44 mmol) and diisopropylethyl amine (140 μL, 0.80 mmol) in DMF (2 mL), was treated with HBTU (200 mg, 0.52 mmol). The resulting golden yellow solution was stirred at room temperature, under N₂, for 30 minutes. The solution containing the deprotected amine was added to this, and the resulting mixture was

20 stirred for 16 h at room temperature. The reaction was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with 0.1 N HCl and then with saturated NaHCO₃. The organics were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and filtered. Evaporation gave a residue that was dissolved in dichloromethane (4 mL) and treated with trifluoroacetic acid (2 mL). After 2 h, the reaction was deemed complete by LCMS. The volatiles were removed under vacuum and

25 the residue was purified by preparative HPLC/MS to give Example 26. Yield: 76 mg (0.14 mmol, 35 %). LCMS *m/z* 527 (M⁺+1).

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 27

5

Step 27A. trans-4-(2-ethoxycarbonyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 63

Sodium metal (460 mg, 20.0 mmol) was cut into small pieces and added portionwise to EtOH (50 mL), under N₂. When all solids dissolved, compound 62 (3.40 g, 10.0 mmol) was added and the resulting mixture was refluxed for 3 h. The reaction mixture was cooled, diluted with EtOAc (100 mL) and washed with H₂O. The organics were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and filtered. Concentration under vacuum gave a yellow oil that was purified by column chromatography (eluting with a 9:1 v/v mixture of hexanes and EtOAc) to give compound 63 as a thick yellow oil that solidified upon standing (1.60 g, 4.7 mmol, 47%). LCMS *m/z* 341 (M⁺+1).

Step 27B: trans-2-{4-[2-(3-Amino-propionylamino)-3-(R)-(2,4-dichloro-phenyl)-propionyl]-piperazin-1-yl}-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester Example 27

trans-4-(2-ethoxycarbonyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 63 (136 mg, 0.4 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and to that solution, trifluoroacetic acid (1 mL) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was deemed complete by TLC (4:1 v/v hexanes/EtOAc). The volatiles were removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in DMF (1 mL) and treated with diisopropylethyl amine (140 μL, 0.80 mmol). This solution was set aside. In a separate flask,

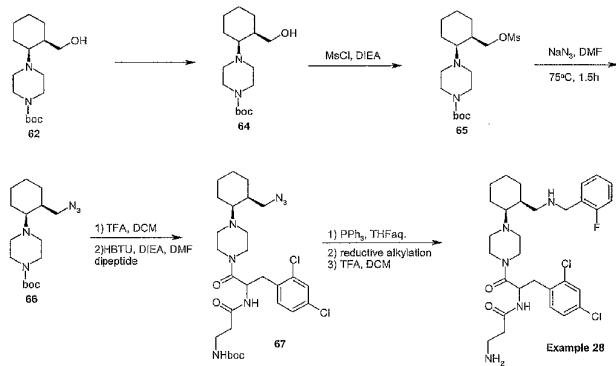
WO 03/031410

PCT/US02/32282

a solution containing the dipeptide (R)-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionylamino)-3-(2,4-dichlorophenyl)-propionic acid (178 mg, 0.44 mmol), diisopropylethyl amine (140 μ L, 0.80 mmol) in DMF (2 mL), was treated with HBTU (200 mg, 0.52 mmol). The resulting golden yellow solution was stirred at room temperature, under N_2 , for 30 minutes. The 5 solution containing the deprotected amine was added to this, and the resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with 0.1 N HCl and then with saturated $NaHCO_3$. The organics were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and filtered. Evaporation gave a residue that was dissolved in dichloromethane (4 mL) and treated with trifluoroacetic acid (2 mL). After 2 h, 10 the volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by preparative HPLC/MS to give **Example 27**. Yield = 88 mg (0.17 mmol, 42 %). LCMS *m/z* 527 ($M^+ + 1$).

EXAMPLE 28

15



WO 03/031410

PCT/US02/32282

Step 28A: *cis*-4-(2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

5 *cis*-4-(2-Ethoxycarbonyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester **62** (3.40 g, 10.0 mmol) was dissolved in THF (25 mL) and added slowly to a stirred suspension of LiAlH₄ (0.80 g, 20.0 mmol) in THF (50 mL), at 0°C under N₂. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then at room temperature for 1 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and quenched carefully by the addition of EtOAc (~ 5 mL), followed by saturated Rochelle's salt solution (~ 50 mL). EtOAc (100 mL) was added and the resulting white suspension was stirred vigorously for 30 min. The layers were separated and 10 the organics were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and filtered. Evaporation gave the compound **64** as an oil, which solidified upon standing. Yield = 2.40 g (8.1 mmol, 81 %). LCMS *m/z* 299 (M⁺+1).

Step 28B: *cis*-4-(2-Methanesulfonyloxymethyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

15 Methanesulfonyl chloride (373 µL, 4.8 mmol) was added dropwise to a stirring solution of *cis*-4-(2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester **64** (1.19 g, 4.0 mmol) and diisopropylethyl amine (1.40 mL, 8.0 mmol) in THF (20 mL), at 0 °C under N₂. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and then allowed to reach room 20 temperature. After 1 h, the reaction was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with H₂O, diluted HCl and brine. The organics were dried over MgSO₄ and filtered. Evaporation gave the compound **65** as a thick yellow oil (780 mg, 2.1 mmol, 52 %), which was used without any further purification. LCMS *m/z* 377 (M⁺+1).

25 **Step 28C:** *cis*-4-(2-Azidomethyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

A solution of *cis*-4-(2-methanesulfonyloxymethyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester **65** (780 mg, 2.1 mmol) and sodium azide (650 mg, 10.0 mmol) in DMF (10 mL) was heated to 75 °C for 1.5 h. The reaction was deemed complete by LCMS. It was then cooled, diluted with EtOAc (100 mL), washed with H₂O, 0.1N HCl, and brine. The

WO 03/031410

PCT/US02/32282

organics were dried over MgSO₄ and filtered. Evaporation gave the 66 as a yellow oil, which was used without any further purification. Yield = 743 mg (> 100 %). LCMS *m/z* 324 (M⁺+1).

Step 28D: {2-[2-[4-*cis*-(2-Azidomethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(R)-(2,4-dichloro-benzyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl-ethyl} carbamic acid *tert*-butyl ester
5 *cis*-4-(2-Azidomethyl-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester
66 (669 mg, 2.1 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and treated with trifluoroacetic acid (5 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 4.5 h. The volatiles were then removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DMF (5 mL) and
10 treated with diisopropylethyl amine (720 μ L, 4.1 mmol). This solution was set aside. In a separate flask, a solution containing the dipeptide (R)-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionylamino)-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid (920 mg, 2.3 mmol), diisopropylethyl amine (720 μ L, 4.1 mmol) in DMF (11 mL), was treated with HBTU (1.02 g, 2.7 mmol). The resulting golden yellow solution was stirred at room temperature, under N₂, for 30 minutes.
15 The solution containing the deprotected amine was added to this, and the resulting mixture was stirred for 66 h at room temperature. The reaction was diluted with EtOAc (100 mL) and washed with 0.1 N HCl and then with saturated NaHCO₃. The organics were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and filtered. Evaporation gave a residue that was purified by silica-gel chromatography, eluting with 3:2 v/v mixture of hexanes and EtOAc,
20 respectively. Compound 67 was obtained as a tan foam. Yield = 475 mg (0.8 mmol, 38 %). LCMS *m/z* 610 (M⁺+1).

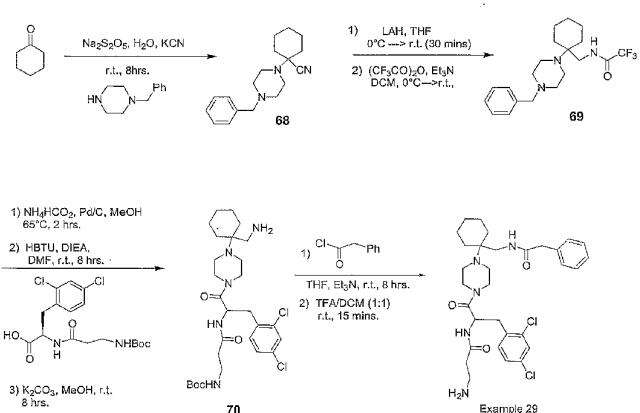
Step 28E: 3-Amino-N-[1-(R)-(2,4-dichloro-benzyl)-2-(4-*cis*{2-[2-[2-fluoro-benzylamino]-methyl]-cyclohexyl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-propionamide
25 Triphenylphosphine (245 mg, 0.94 mmol) was added to a stirring solution of {2-[2-[4-*cis*-(2-azidomethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(R)-(2,4-dichloro-benzyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl-ethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester 67 (475 mg, 0.78 mmol) in THF (8 mL) and H₂O (1 mL). The mixture was stirred at room temperature, and it was monitored by LCMS. After 24 h, the volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by

WO 03/031410

PCT/US02/32282

preparative HPLC/MS. The pure amine (15 mg, 0.03 mmol) was dissolved in MeOH (1 mL) and treated with 2-fluorobenzaldehyde (2 drops). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. NaBH₄ (30 mg) was added in one portion, followed by gas evolution. The reaction mixture was then diluted with EtOAc (20 mL), washed with H₂O and brine. The organics were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in a 1:1 v/v mixture of dichloromethane and trifluoroacetic acid (2 mL) and stirred for 1 h. The volatiles were removed *in vacuo* and **Example 28** was obtained after purification by preparative HPLC/MS. Yield = 2.1 mg (3.6 μmol, 19%). LCMS *m/z* 592 (M⁺+1).

10

EXAMPLE 2915 Step 29A: 1-(1-Cyanocyclohexyl)-4-benzylicpiperazine **68**:

Cyclohexanone (7.3 mL, 70 mmol) was dissolved in water (140 mL) along with Na₂S₂O₅ (6.4 g, 35 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 1.5 hours then 1-benzylicpiperazine (12.2 mL, 70 mmol) was added. The mixture was stirred for 2 hours

WO 03/031410

PCT/US02/32282

and KCN (4.8 g, 74 mmol) was added to the reaction mix. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature overnight. The product was then extracted with dichloromethane (3 x 200mL). The combined extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and solvent was removed under vacuum. Compound **68** was recovered as a white solid in quantitative yield.

5
Step 29B: **1-[1-(Trifluoroacetamidomethyl)cyclohexyl]-4-benzylpiperazine 69:**
1-(1-Cyanocyclohexyl)-4-benzylpiperazine **68** (10 g, 35.3 mmol) was dissolved in ether (176 mL) and added dropwise to a mixture of LiAlH₄ (2.7 g, 71 mmol) in ether (353 mL) at room temperature. After the addition, the mixture was allowed to stir at room temperature for 0.5 hours. The reaction was then quenched by adding 2 mL H₂O, followed by 1.5 mL 20% NaOH, then 7 mL H₂O. The reaction mixture was then filtered through celite and the residue was washed with ether. The ethereal mother liquor was dried over anhydrous MgSO₄ and solvent was removed under vacuum. The intermediate amine product was recovered in 94% yield without any further purification. This amine intermediate (9.5 g, 33 mmol) was then dissolved in dichloromethane (100 mL) along with Et₃N (4.8 mL, 34.7 mmol) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. To the reaction flask, trifluoroacetic anhydride (4.9 mL, 34.7 mmol) was added and the reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes then at room temperature for 4 hours. Compound **69** was recovered as a clear oil (quantitative yield)
15
20 after the reaction mixture was concentrated under vacuum. No further purification was needed.

Step 29C: **3-Boc-amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-[2-(2-**

amino)methyl]cyclohexyl]piperazin-1-yl]ethyl]propionamide 70
1-[1-(Trifluoroacetamidomethyl)cyclohexyl]-4-benzylpiperazine **69** (13 g, 33 mmol) was dissolved in MeOH (192 mL) and the solution was degassed with nitrogen for 5 minutes. To the reaction flask, 10% by weight Pd on carbon (5 g) was added along with ammonium formate (6.2 g, 99 mmol). The reaction was allowed to stir at 65 °C for 2 hours. The reaction was then cooled to room temperature, filtered through celite, washed with degassed methanol, and solvent was removed under vacuum. The resulting residue was

WO 03/031410

PCT/US02/32282

dissolved in dichloromethane (150 mL) and washed with sat. NaHCO₃ (3 x 150 mL) followed by washing with sat. NaCl solution (1 x 200 mL). The organic layer was then dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and solvent was removed under vacuum. The deprotected piperazine was recovered as a clear oil in 86% yield without further purification. This 5 deprotected piperazine intermediate (2.93 g, 10 mmol) was then added to a solution of dipeptide (R)-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionylamino)-3-(2,4-dichlorophenyl)-propionic acid (4 g, 9.87 mmol) that had been previously stirred for 1 hour at room temperature in DMF (42mL) with HBTU (3.7 g, 9.87 mmol) and diisopropylethylamine (3.4 mL, 19.7 mmol). The reaction mixture was then allowed to stir for an additional 8 hours at 10 room temperature. The reaction was then diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed with 15 washed with sat. NaHCO₃ (3 x 150 mL) followed by washing with sat. NaCl solution (1 x 200 mL). The organic layer was then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica using 60% ethyl acetate/hexanes as the eluent (*R*_f = 0.3). The cyclohexyl piperazine peptide product 15 was recovered as a clear oil in 54% yield (3.65 g, 5.4 mmol). This cyclohexyl piperazine peptide intermediate (2.4 g, 3.5 mmol) was then dissolved in a MeOH (50 mL)/H₂O (4 mL) mixture along with K₂CO₃ (11.8 g) and the reaction was allowed to stir at 65 °C for 8 hours. The reaction was then cooled to room temperature and the reaction mixture was diluted with dichloromethane (150mL). The reaction mixture was then washed with H₂O (3 x 100 mL) 20 followed by washing with sat. NaCl solution (1 x 150 mL). The organic layer was then dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and solvent was removed under vacuum. Compound 70 was recovered as a clear yellow oil in 86% yield without any further purification needed.

Step 29D: 3-Amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[2-phenylacetamido)methyl]cyclohexyl}piprazin-1-yl)ethyl]propionamide

In a 4 mL reaction vial, a 1 mL aliquot of a 0.1M aminomethyl cyclohexyl peptide 70 THF stock solution was added along with Et₃N (14 uL, 0.1 mmol). To the reaction vial, phenylacetyl chloride (13.2 uL, 0.1 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 8 hours. The solvent was then removed by evaporation under a stream

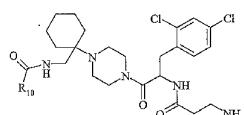
WO 03/031410

PCT/US02/32282

on nitrogen and the residue was dissolved in 2mL of dichloromethane/TFA (1:1). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 15 minutes then evaporated to dryness. The residue was then dissolved in 1mL of methanol and the crude product was purified by preparative HPLC. **Example 29** was recovered as the TFA salt in 9% overall yield. MS: calc. for $C_{31}H_{41}Cl_2N_5O_3$: 601.26; Found: 602.1 ($M+H$); retention time: 1.938 minutes; Method info: APCI positive ion scan 100-1000 Frag V = 80; 100% 0.05%TFA/H₂O to 90% ACN/0.05%TFA over 2 min, 2.5 min run, ODS-AQ column.

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

10

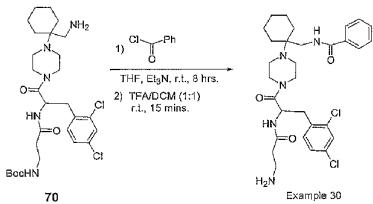


Example	-R ₁₈	MS(MH ⁺)	MW
29-1	Ph-CH ₂ -	602	602.6
29-2	-CF ₃ -	580	580.5
29-3	4-F-Ph-CH ₂ -	620	620.6
29-4	4-Cl-Ph-CH ₂ -	637	637.0
29-5	3-OMe-Ph-CH ₂ -	632	632.6
29-6	4-OMe-Ph-CH ₂ -	632	632.6
29-7	3,4-di-OMe-Ph-CH ₂ -	662	662.7
29-8	2-Thiophene-CH ₂ -	608	608.6

WO 03/031419

PCT/US02/32282

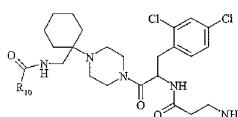
EXAMPLE 30



Step 30A: 3-Amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[
 5 benzoylamino)methyl]cyclohexyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide

In a 4 mL reaction vial, a 1 mL aliquot of the 0.1M aminomethyl cyclohexyl peptide 70 THF stock solution was added along with Et₃N (14 uL, 0.1 mmol). To the reaction vial, benzoyl chloride (11.6 uL, 0.1 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 8 hours. The solvent was then removed by evaporation under a stream of nitrogen and the residue was dissolved in 2 mL of dichloromethane/TFA (1:1). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 15 minutes then evaporated to dryness. The residue was then dissolved in 1 mL of methanol and the crude product was purified by preparative HPLC. **Example 30** was recovered as the TFA salt in 54% overall yield. MS: calc. for C₃₀H₃₉C₁₂N₅O₃: 587.24; Found: 588.1 (M+H); retention time: 1.907 minutes; Method info: APCI positive ion scan 100-1000 Frag V = 80; 100% 0.05%TFA/H₂O to 90% ACN/0.05%TFA over 2 min, 2.5 min run, ODS-AQ column.

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

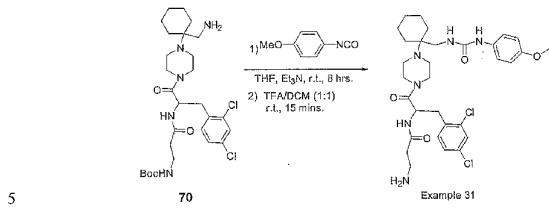


20

WO 03/031410

PCT/US02/32282

Example	C(O)R ₁₃	MS(MH ⁺)	MW
30-1	benzoyl	588	588.6
30-2	4-methylbenzoyl	602	602.6
30-3	4-tert-butylbenzoyl	644	644.7
30-4	4-fluorobenzoyl	606	606.6
30-5	4-chlorobenzoyl	623	623.0
30-6	4-bromobenzoyl	667	667.5
30-7	4-methoxybenzoyl	618	618.6
30-8	4-trifluoromethylbenzoyl	656	656.6
30-9	4-trifluoromethoxybenzoyl	672	672.6
30-10	4-nitrobenzoyl	633	633.6
30-11	2-methoxybenzoyl	618	618.6
30-12	2-furancarbonyl	578	578.5
30-13	2-thiophencarbonyl	594	594.6
30-14	3-pyridylcarbonyl	589	589.6
30-15	4-pyridylcarbonyl	589	589.6

EXAMPLE 315 **Step 31A:**

In a 4 mL reaction vial, a 1 mL aliquot of the 0.1M aminomethyl cyclohexyl peptide **70** THF stock solution was added along with Et₃N (14 uL, 0.1 mmol). To the reaction vial, 4-methoxyphenyl isocyanate (13 uL, 0.1 mmol) was added and the reaction was allowed 10 to stir at room temperature for 8 hours. The solvent was then removed by evaporation under a

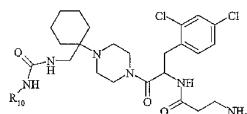
WO 03/031410

PCT/US02/32282

stream on nitrogen and the residue was dissolved in 2 mL of dichloromethane/TFA (1:1). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 15 minutes then evaporated to dryness. The residue was then dissolved in 1mL of methanol and the crude product was purified by preparative HPLC. **Example 31** was recovered as the TFA salt in 46% overall yield. MS: calc. for $C_{31}H_{42}C_2N_6O_4$: 632.26; Found: 633.1 ($M+H$); retention time: 1.925 minutes; Method info: APCI positive ion scan 100-1000 Frag V = 80; 100% 0.05%TFA/H₂O to 90% ACN/0.05%TFA over 2 min, 2.5 min run, ODS-AQ column.

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.

10

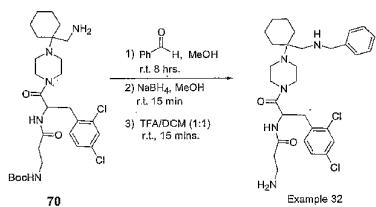


Example	R ₁₆	MS(MH ⁺)	MW
31-1	4-methoxyphenyl	633	633.6
31-2	4-fluorophenyl	621	621.6
31-3	4-chlorophenyl	638	638.0
31-4	4-nitrophenyl	648	648.6
31-5	4-dimethylaminophenyl	646	646.7
31-6	4-methoxycarbonylphenyl	661	661.6

WO 03/031419

PCT/US02/32282

EXAMPLE 32



Example 32

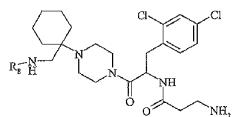
Step 32A: 3-Amino-N-[1-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-2-(4-{2-[2-benzylamino)methyl]cyclohexyl}piperazin-1-yl)ethyl]propionamide

In a 4 mL reaction vial, a 1 mL aliquot of the 0.1M aminomethyl cyclohexyl peptide 70 MeOH stock solution was added along with benzaldehyde (10 μ L, 0.1 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 8 hours. Then, to the reaction vial, NaBH₄ (6.1 mg, 0.16 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for an additional 15 minutes. The reaction was then quenched with 1mL of 1N NaOH and the product was extracted with ether. The ethereal extract was then concentrated under a stream on nitrogen and the residue was dissolved in 2 mL of dichloromethane/TFA (1:1). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 15 minutes then evaporated to dryness. The residue was then dissolved in 1 mL of methanol and was purified by preparative HPLC. **Example 32** was recovered as the TFA salt in 52% overall yield. MS: calc. for C₃₀H₄₄C₁₂N₅O₂: 573.26; Found: 574.1 (M+H); retention time: 1.984 minutes; Method info: APCI positive ion scan 100-1000 Frag V = 80; 100% 0.05%TFA/H₂O to 90% ACN/0.05%TFA over 2 min, 2.5 min run, ODS-AQ column.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.



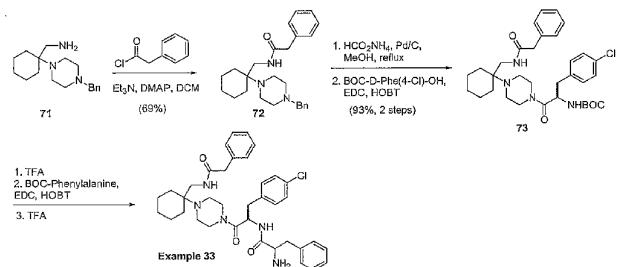
5

Example	R_s	MS(MH ⁺)	MW
32-1	benzyl	574	547.6
32-2	hydrogen	484	484.5
32-3	2-fluorobenzyl	592	592.6
32-4	4-cyanobenzyl	599	599.6
32-5	4-fluorobenzyl	592	592.6
32-6	4-trifluorobenzyl	642	642.6
32-7	4-trifluoromethoxybenzyl	658	658.6
32-8	4-dimethylaminobenzyl	617	617.7
32-9	1-thizolemethyl	581	581.6
32-10	thiophenylmethyl	580	580.6
32-11	2-pyridylimethyl	575	575.6
32-12	phenethyl	588	588.6
32-13	3-phenylpropyl	602	602.6
32-14	isobutyl	540	540.6
32-15	3,3-dimethylbutyl	568	568.6
32-16	cyclohexylmethyl	580	580.6

WO 03/031410

PCT/US02/32282

EXAMPLE 33



5

Step 33A: 1-[1-(Phenylacetamidomethyl)cyclohexyl]-4-benzylpiperazine

To a stirring solution of 1-[1-(aminomethyl)cyclohexyl]-4-benzylpiperazine 71 (9.29 g, 32.4 mmol, made according to steps 29A and 29B) and triethylamine (8.2 g, 81 mmol) in dry dichloromethane (80 mL) at 0 °C under nitrogen was added phenylacetyl chloride (5.5 g, 36 mmol). After warming to RT and stirring 3 h, DMAP (0.1 0g, 0.82 mmol) and additional phenylacetyl chloride (2.6 g, 17 mmol) were added, and stirring was continued for 1 h. The mixture was then diluted with dichloromethane (100 mL) and washed with sat. aq. sodium bicarbonate (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate), concentrated and purified by column chromatography (70:30 dichloromethane: ethyl acetate to 96:4 dichloromethane:methanol) to give the amide 72 as a yellow solid (9.0 g, 69%). MS = 406.1 ((M+H)⁺).

Step 33B: 1-[1-(tert-Butoxycarbonylamido)-2-(2,4-dichlorophenyl)propionyl]-4-[2-(phenylacetamido)methyl]cyclohexyl)piperazine

To 1-[1-(phenylacetamidomethyl)cyclohexyl]-4-benzylpiperazine 72 (4.0 g, 9.9 mmol) in dry, degassed methanol (70 mL) was added ammonium formate (1.9 g, 30 mmol),

WO 03/031410

PCT/US02/32282

followed by 10% Pd/C (2.0 g, 1.9 mmol). The mixture was refluxed under nitrogen for 40 min, then cooled and filtered over celite. Concentration of the filtrate gave the crude free amine as a yellow oil (3.1 g, 100%). MS = 316.1((M+H)⁺).

A portion of the crude amine (2.23 g, 7.08 mmol) was immediately dissolved in dichloromethane (100 mL). BOC-D-Phe(4-Cl)-OH (2.23 g, 7.40 mmol), followed by HOBT (1.00 g, 7.40 mmol) were added and the mixture was stirred for 10 min. EDC (1.42 g, 7.40 mol) was then added, and the mixture was stirred overnight. The solution was diluted with dichloromethane (100 mL) and washed with sat. aq. sodium bicarbonate (2 x 100 mL), dried (magnesium sulfate), concentrated and purified by column chromatography (96:4 dichloromethane: methanol) to give the compound 73 as an orange foam (3.92 g, 93%). MS = 597.2 ((M+H)⁺).

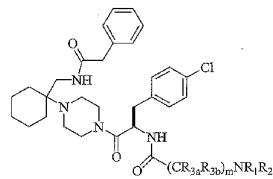
Step 33C: 1-[1-(Acetamido)-2-(2,4-dichlorophenyl)propionyl]-4-{2-[
[(phenylacetamido)methyl]cyclohexyl} piperazine

15 A sample of 1-[1-(tert-Butoxycarbonylamido)-2-(2,4-dichlorophenyl)propionyl]-4-{2-[
[(phenylacetamido)methyl]cyclohexyl} piperazine 73 (2.0 g, 3.4 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL), and TFA (10 mL) was added. The solution was stirred for 20 min, then evaporated, re-dissolved in dichloromethane (50 mL), and washed with sat. aq. sodium bicarbonate / sodium carbonate solution (pH ~9, 25 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (50 mL), and the combined organics were washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate) and concentrated to give the crude free base (1.6 g, 100%). To the free base (40 mg, 0.081 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added HOBT (11 mg, 0.081 mmol) and the N-BOC-phenylalanine(21.5 mg, 0.081 mmol). The mixture was stirred for 10 min, then a solution of EDC (16 mg, 0.081 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was added. The mixture was stirred overnight, then washed with sat. aq. sodium bicarbonate (0.5 mL), dried (magnesium sulfate) and concentrated. Dichloromethane (1 mL) and TFA (1 mL) were added and the mixture was stirred for 30 min., concentrated and purified by preparative LCMS to give Example 33. (MH⁺ = 644)

WO 03/031410

PCT/US02/32282

By the general procedures set forth above, the following compounds were also made.



5

Example	$-(CR_{3a}R_{3b})_mNR_1R_2$	MS(MH ⁺)	MW
33-1		644	644.3
33-2		656	656.3
33-3		656	656.3
33-4		644	644.3
33-5		630	630.2
33-6		670	670.3
33-7		670	670.3

WO 03/031410

PCT/US02/32282

33-8		652	652.2
33-9		645	645.2
33-10		642	642.2
33-11		642	642.2
33-12		670	670.3
33-13		656	656.3
33-14		656	656.3

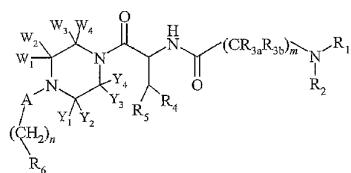
5 It will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

CLAIMS

1. A compound having the following structure:



or a stereoisomer, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

n is 0, 1, 2, or 3;

m is 1, 2, 3, or 4;

A is alkanediyi optionally substituted with *R*;

*R*₁ and *R*₂ are the same or different and independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl, or -C(=O)*R*₁₀;

or *R*₁ and *R*₂ taken together with the nitrogen atom to which they are attached form heterocycle or substituted heterocycle;

*R*_{3a} and *R*_{3b} are the same or different and independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl;

or *R*_{3a} and *R*_{3b} taken together with the carbon atom to which they are attached form a homocycle, substituted homocycle, heterocycle, or substituted heterocycle;

or *R*_{3a} and the carbon atom to which it is attached taken together with one or both of *R*₁ and *R*₂ and the nitrogen to which it is attached form heterocycle or substituted heterocycle;

*R*₄ is aryl, substituted aryl, heteroaryl, or substituted heteroaryl;

WO 03/031410

PCT/US02/32282

R_5 is hydrogen, hydroxy, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heterocycle, or substituted heterocycle;

R_6 is cyano, nitro, heterocycle, substituted heterocycle, $-NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)OR_9$, $-OC(=O)NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)OR_9$, $-NR_8C(=O)R_{10}$, $-NR_8C(=O)NR_8R_9$, $-NR_8S(=O)_pR_{11}$, $-S(=O)_pNR_8R_9$, $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$, or $-OR_{12}$;

R_7 is alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, substituted heterocyclealkyl, cyano, nitro, $-NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-NR_8C(=O)R_{10}$, $-NR_8C(=O)NR_8R_9$, $-NR_8S(=O)_pR_{11}$, $-S(=O)_pR_{11}$, $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$, or $-OR_{12}$;

R_8 and R_9 are the same or different and, at each occurrence, independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, heterocyclealkyl, or substituted heterocyclealkyl;

R_{10} , R_{11} and R_{12} are the same or different and, at each occurrence, independently hydrogen, halogen, cyano, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl or substituted heterocyclealkyl;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 and Y_4 are the same or different and, at each occurrence, independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, arylalkyl, substituted arylalkyl, heterocycle, substituted heterocycle, heterocyclealkyl, substituted heterocyclealkyl, cyano, nitro, $-NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)OR_{10}$, $-NR_8C(=O)R_{10}$, $-NR_8C(=O)NR_8R_9$, $-NR_8S(=O)_pR_{11}$, $-S(=O)_pR_{11}$, $-NR_8S(=O)_pNR_8R_9$, or $-OR_{12}$;

or any of one of W_1 , W_2 , W_3 or W_4 and the carbon to which it is attached together with any one of Y_1 , Y_2 , Y_3 or Y_4 and the carbon to which it is attached form a bridging heterocycle or substituted heterocycle; and

p is, at each occurrence, 0, 1 or 2.

2. The compound of claim 1 wherein A is cyclic alkyl.

3. The compound of claim 2 wherein A is cyclohexyl or cycloheptyl.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

4. The compound of claim 1 wherein A is lower alkyl.
5. The compound of claim 1 where R₁ and R₂ are the same or different and independently hydrogen or lower alkyl.
6. The compound of claim 1 where R_{3a} and R_{3b} are the same or different and independently hydrogen or lower alkyl.
7. The compound of claim 1 wherein R_{3a} and the carbon atom to which it is attached taken together with R₁ and the nitrogen to which it is attached form heterocycle or substituted heterocycle.
8. The compound of claim 1 wherein R₄ is substituted aryl.
9. The compound of claim 1 wherein R₅ is hydrogen.
10. The compound of claim 1 wherein R₆ is heterocycle, substituted heterocycle, -NR₈R₉, -C(=O)NR₈R₉, -C(=O)OR₈, -OC(=O)OR₈, -OC(=O)R₈, -OC(=O)NR₈R₉, -NR₈C(=O)OR₈, -NR₈C(=O)R₁₀, -NR₈C(=O)NR₈R₉, -NR₈S(=O)_pR₁₁, -S(=O)_pR₁₁, -S(=O)_pNR₈R₉, -NR₈S(=O)_pNR₈R₉, or -OR₁₂.
11. The compound of claim 10 where R₆ is tetrazolyl, triazolyl, -C(=O)OR₈, -NR₈C(=O)R₁₀, -C(=O)NR₈R₉ or -NR₈S(=O)_pR₁₁.
12. The compound of claim 1 wherein n is 1.
13. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

14. A method for altering a disorder associated with the activity of a melanocortin receptor, comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of claim 1.

15. The method of claim 14 wherein the melanocortin receptor is melanocortin 3 receptor.

16. The method of claim 14 where the melanocortin receptor is melanocortin 4 receptor.

17. The method of claim 14 wherein the compound is an antagonist of the melanocortin receptor.

18. The method of claim 14 wherein the compound is an antagonist of the melanocortin receptor.

19. The method of claim 14 wherein the disorder is an eating disorder.

20. The method of claim 19 wherein the eating disorder is cachexia.

21. The method of claim 14 wherein the disorder is a sexual dysfunction.

22. The method of claim 21 where the sexual dysfunction is erectile dysfunction.

23. The method of claim 14 wherein the disorder is a skin disorder.

24. The method of claim 14 where the disorder is chronic pain.

25. The method of claim 14 where the disorder is anxiety or depression.

WO 03/031410

PCT/US02/32282

26. The method of claim 14 wherein the disorder is obesity.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/32282
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D209/42 C07D209/44 C07D211/60 C07D213/38 C07D213/81 C07D213/82 C07D215/54 C07D217/26 C07D277/28 C07D295/18 C07D307/68 C07D333/20 C07D333/24 C07D401/12 C07D487/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CUENOU B ET AL: "A new strategy for directed protein cleavage" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 7, 1992, pages 895-898, XP09002610 ISSN: 0040-4039 figure 1 ---	1,4,6,9, 10,12
X	DE 42 43 496 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 10 March 1994 (1994-03-10)	1,4, 7-11,13, 23,24
Y	page 10, line 13 - line 21; claims 1,15,24; examples 80,97,112,125 ---	2,3,5,6, 12, 14-22, 25,26 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
'E' earlier document but published on or after the international filing date		
'L' document which may throw doubts on priority, claim(s) or establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
'Y' document which may throw doubts on priority or establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
16 December 2002	23/01/2003	
Name and mailing address of the ISA The Hague Patent Office, P.O. 6015 Patenttaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hanisch, I	

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/32282												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D521/00 A61K31/495 A61P3/04 A61P15/00 A61P17/00 A61P25/00														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 98 42656 A (CYTEL CORP) 1 October 1998 (1998-10-01) page 77, line 30 -page 78, line 19; claims 1,2; examples 49,60</td> <td>1,4,9, 10,13,23 2,3,5-8, 11,12, 14-22, 24-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 02 070511 A (RUEDIGER EDWARD H ;RUEL REJEAN (CA); THIBAULT CARL (CA); POINDEXTER) 12 September 2002 (2002-09-12) page 30, line 8 -page 32, line 15; claims 1,11-13; examples 295,299,310</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>P,X</td> <td>—/—</td> <td>—/—</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 98 42656 A (CYTEL CORP) 1 October 1998 (1998-10-01) page 77, line 30 -page 78, line 19; claims 1,2; examples 49,60	1,4,9, 10,13,23 2,3,5-8, 11,12, 14-22, 24-26	Y	WO 02 070511 A (RUEDIGER EDWARD H ;RUEL REJEAN (CA); THIBAULT CARL (CA); POINDEXTER) 12 September 2002 (2002-09-12) page 30, line 8 -page 32, line 15; claims 1,11-13; examples 295,299,310	1-26	P,X	—/—	—/—
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 98 42656 A (CYTEL CORP) 1 October 1998 (1998-10-01) page 77, line 30 -page 78, line 19; claims 1,2; examples 49,60	1,4,9, 10,13,23 2,3,5-8, 11,12, 14-22, 24-26												
Y	WO 02 070511 A (RUEDIGER EDWARD H ;RUEL REJEAN (CA); THIBAULT CARL (CA); POINDEXTER) 12 September 2002 (2002-09-12) page 30, line 8 -page 32, line 15; claims 1,11-13; examples 295,299,310	1-26												
P,X	—/—	—/—												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.												
<small>* Special categories of cited documents :</small> <small>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small> <small>*E* earlier document but published on or after the international filing date</small> <small>*L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other specific reason (as specified)</small> <small>*C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small> <small>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small> <small>*F* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</small> <small>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</small> <small>*W* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</small> <small>*G* document member of the same patent family</small>														
Date of the actual completion of the international search 16 December 2002	Date of mailing of the international search report													
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8018 Patentlaan 2 NL-2200 RD Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 8004, Fax. (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hanisch, I													

Form PCTISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/32282
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 059095 A (MANCOSO VINCENT ;COLLAZO CANO IVAN (ES); GARCIA-PAREDES CRISTINA () 1 August 2002 (2002-08-01) claims 1,21,23,27,29,30 page 13, line 11 -page 14, line 7; examples 3153,3253,G11,G14,G15,S1,S2,S3,S4,N1-N67,N 71-N74 examples N76-N79,81; tables 15,17 ----	1-26
Y	WO 00 74679 A (PATCHETT ARTHUR A ;PLOEG LEONARDUS H T V D (US); SEBHAT IYASSU (US) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application page 25, line 2 -line 7; claims; examples 2,5,8-12,17-23,25,50,51,55-69,81-86 ----	1-26
Y	RYDER T R ET AL: "Multiple parallel synthesis of N,N-dialkylpeptidylamines as N-type calcium channel blockers" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 13, 5 July 1999 (1999-07-05), pages 1813-1818, XP004168844 ISSN: 0960-894X page 1813; table 1 page 1816 -----	1-26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/US 02 32282

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

It is noted that the application refers to prodrugs. "Prodrug" is a functional definition which attempts to define a chemical compound in terms of a result to be achieved. This is not allowable (Article 6 PCT). The said term has not been searched and should be deleted. "Prodrug" is a functional definition without a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives in the description and without proven general knowledge to show which derivatives are suitable prodrugs. The term could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants. Page 28 of the current application refers to "prodrugs includes compounds of this invention wherein hydroxy, amine or sulphydryl groups are bonded to any group that, when administered to a patient, cleaves to form hydroxy, amine or sulphydryl groups". In such a situation, when the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, the disclosure may be considered insufficient, even when simple *in vivo* or *in vitro* tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	<small>International application No. PCT/US 02/32282</small>
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy 2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: — 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: — 	
Remark on Protest	
<p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p>	
<p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/32282

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE 4243496	A	10-03-1994	DE 4243496 A1 AT 186548 T AU 677792 B2 AU 4954793 A BG 98793 A CA 2120956 A1 CZ 9401276 A3 DE 59309867 D1 DK 610487 T3 WO 9405693 A1 EP 0610487 A1 EP 0979827 A1 ES 2137998 T3 FI 941987 A GR 3032395 T3 HU 70475 A2 JP 7501085 T MX 9305379 A1 NO 941611 A NZ 255380 A SK 65094 A3 US 6147212 A US 5596000 A US 5849918 A CN 1086222 A ZA 9306472 A		10-03-1994 15-11-1999 08-05-1997 29-03-1994 28-04-1995 17-03-1994 16-11-1994 16-12-1999 15-05-2000 17-03-1994 17-08-1994 16-02-2000 01-01-2000 29-04-1994 31-05-2000 30-10-1995 02-02-1995 31-05-1994 02-05-1994 24-06-1997 08-03-1995 14-11-2000 21-01-1997 15-12-1998 04-05-1994 27-06-1994
WO 9842656	A	01-10-1998	WO 9842656 A1	01-10-1998	
WO 02070511	A	12-09-2002	WO 02070511 A1 WO 02079146 A2 WO 02069905 A2	12-09-2002 10-10-2002 12-09-2002	
WO 02059095	A	01-08-2002	WO 02059095 A1	01-08-2002	
WO 0074679	A	14-12-2000	AU 5306800 A EP 1187614 A1 WO 0074679 A1 US 6350760 B1 US 2002137664 A1	28-12-2000 20-03-2002 14-12-2000 26-02-2002 26-09-2002	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 3/04	4 C 0 5 5
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 7/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 15/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00	C 0 7 D 213/36	
C 0 7 D 213/36	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 213/81	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 213/82	C 0 7 D 215/54	
C 0 7 D 215/54	C 0 7 D 249/08	5 2 7
C 0 7 D 249/08	C 0 7 D 277/28	
C 0 7 D 277/28	C 0 7 D 295/16	A
C 0 7 D 295/16	C 0 7 D 307/68	
C 0 7 D 307/68	C 0 7 D 333/24	
C 0 7 D 333/24	C 0 7 D 333/40	
C 0 7 D 333/40	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/12	A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ディック , ブライアン ピー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6 , サン ディエゴ , ペブルストーン レーン
9 2 4 2

(72)発明者 グッドフェロー , バル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4 , エンシニタス , アベニダ ミモザ 1 8 4 9

(72)発明者 フィリップス , テレサ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6 , サン ディエゴ , フリアント ストリート
8 7 3 7

(72)発明者 パーカー , ジェシカ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 9 , サン ディエゴ , ミズーリ ストリート ,
8 6 9

(72)発明者 ジャン , シャオフー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1 , サン ディエゴ , スクリップス ウェストビ
ュー 9 9 4 9 ナンバー 2 3 5

(72)発明者 チェン , チェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9 , サン ディエゴ , スパーレン アベニュー
1 3 9 2 2

(72)発明者 トラン , ジョー アン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92078, サンマコス, カリストーガ ウェイ 1
139

(72)発明者 ポンティロ, ジョセフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122, サンディエゴ, チャーマント ドライブ
7455 ナンバー 1802

(72)発明者 トゥッチ, ファビオ シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92104, サンディエゴ, レッドウッド ストリート
3040

F ターム(参考) 4C023 EA02 HA02

4C031 NA01

4C033 AD06 AD17 AD20

4C037 MA02

4C054 AA02 BB01 CC01 EE04 EE38 FF01

4C055 AA01 BA01 CA01 CA02 CA57 CB02 CB10 DA01 DA34 DB02
DB10

4C063 AA01 BB09 CC41 DD02 DD03 DD10 DD12 DD15 DD25 EE01

4C084 AA02 AA07 BA14 CA59 NA14 ZA05 ZA08 ZA12 ZA66 ZA70
ZA81 ZA89 ZC42 ZC54

4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC50 BC60 BC62 BC82 CB03 GA07
GA08 GA12 MA01 NA14 ZA05 ZA08 ZA12 ZA66 ZA70 ZA81
ZA89 ZC42 ZC54